Aus dem Institut für Medizinische Biometrie
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. K. Dietz

Simulationsstudien zu zyklisch wiederkehrenden Epidemien bei direkt übertragenen Infektionskrankheiten in räumlich heterogenen großen Populationen am Beispiel der Masern

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
HERMANN BRENNER
aus Sindelfingen

1985

Aus dem Institut für Medizinische Biometrie
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. K. Dietz

Simulationsstudien zu zyklisch wiederkehrenden Epidemien bei direkt übertragenen Infektionskrankheiten in räumlich heterogenen großen Populationen am Beispiel der Masern

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
HERMANN BRENNER
aus Sindelfingen

1985

Dekan: Professor Dr. med. M. Siess
1. Berichterstatter: Professor Dr. rer. nat. K. Dietz
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. H.-J. Gerth

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einführung	1
1.1. Problemstellung	1
1.2. Epidemiologisch relevante Daten über Masern	4
2. Methode	8
2.1. Das verwendete Modell	8
2.2. Die Anfangsbedingungen der Simulationen	12
2.3. Zum Ablauf der durchgeführten Simulationen	13
2.4. Auswertung der Simulationsprotokolle	15
3. Ergebnisse der Simulationen	20
3.1. Beispiele für Epidemieverläufe	20
3.2. Übersicht über die erhobenen Daten	28
3.3. Tendenz zur Extinktion	35
3.4. Ausprägung der Epidemien	39
3.5. Dauer der Intervalle zwischen den Epidemien	45
3.6. Differenzierte Betrachtung der epidemiologischen Situation am Ende der Perioden minimaler Inzidenz	50
4. Diskussion der Ergebnisse	56
4.1. Zum Anteil der lokal begrenzten Kontakte an der Gesamtheit der Kontakte	56
4.2. Tendenz zur Extinktion	63
4.3. Zur Dauer der Intervalle zwischen den Epidemien	69
5. Zusammenfassung und Schlußbemerkungen	72
Literaturverzeichnis	75
ANHANG	80
A Kommentiertes Protokoll des Computerprogramms	80
B Beispiel für ein Simulationsprotokoll	85

1. Einführung

1.1. Problemstellung:

Beginnend mit dem deterministischen Hamer-Soper-Modell für Masernepidemien (HAMER 1906, SOPER 1929) war die Epidemiologie dieser Infektionskrankheit Gegenstand zahlreicher mathematischer Modelle.
Einfache deterministische Modelle wie das oben genannte können zyklisch wiederkehrende Epidemiewellen erzeugen, wie sie in Sammlungen und Analysen epidemiologischer Daten (z. B. STOCKS and KARN 1928 für St. Pancras, LINNERT 1954 für Manchester, BARTLETT 1956 für verschiedene Städte in England, LONDON and YORKE 1973 für Baltimore und New York, MURRAY and CLIFF 1977 für Bristol und Umgebung) für große Populationen durchweg erkennbar sind, führen jedoch - im Widerspruch zu den Beobachtungen - zur Dämpfung nachfolgender Epidemiewellen.
BARTLETT (1956) konnte zeigen, daß dieser Nachteil bei der realistischeren stochastischen Version des Hamer-Soper-Modells entfällt. Stochastische Modelle können außerdem zur Untersuchung des Extinktionsphänomens, das in kleineren Populationen beobachtet wird, herangezogen werden.
Bereits die mathematische Handhabung sehr einfacher stochastischer Modelle, die von einer homogenen Durchmischung auch sehr großer Populationen ausgehen, führt jedoch zu beträchtlichen Komplikationen. Diese werden durch Berücksichtigung räumlicher Faktoren noch erheblich verstärkt. Daher wurden die Untersuchungen mittels Simulationsstudien, deren Anwendungsmöglichkeiten sich in den letzten Jahren durch eine rapide weiterentwickelte Com-

putertechnologie erheblich ausgedehnt haben, mit einem stochastischen Modell durchgeführt.
BAILEY (1980) hat einen Überblick über diejenigen Modelle gegeben, die räumliche Faktoren berücksichtigen. Dabei steht aber die Frage der räumlichen Ausbreitung, insbesondere bei Neueinschleppung der Infektion in eine Population, im Vordergrund. In der vorliegenden Arbeit soll dagegen die Frage untersucht werden, wie sich räumliche Heterogenität auf das epidemiologische Geschehen in großen Populationen mit zyklisch wiederkehrenden Epidemien ("recurrent epidemics") - in denen eine homogene Durchmischung der Bevölkerung als sehr unrealistisch anzusehen ist - auswirkt, insbesondere auf die Dauer der Intervalle zwischen den Epidemien, die Ausprägung der Epidemien und die Tendenz zur Extinktion. Räumliche Heterogenität bedeutet hier eine Aufgliederung der Gesamtpopulation in kleinere Subpopulationen, innerhalb derer homogene Durchmischung angenommen wird. Zu diesen "lokal begrenzten Kontakten" kommt ein bestimmter (in den Simulationen variierter) Anteil an Kontakten zwischen Menschen aus beliebigen Subpopulationen (Näheres s. Abschnitt 2.1). Dagegen sollen räumliche Wanderungsbewegungen (Immigration, Emigration), entsprechend ihrer vergleichsweise geringen Bedeutung, vernachlässigt werden. Die hier verwendete Art von Modell wird bei BAILEY (1980) als "multiple-site"-Modell bezeichnet. Zur Frage der Extinktion hat BARTLETT 1956 bis 1960 sein Konzept der "kritischen Populationsgröße", unterhalb derer Extinktion nach einer Epidemie wahrscheinlich ist, entwickelt. Ausgehend von einer Analyse von epidemiologischen Daten britischer Städte (entnommen aus den "Registrar - General's weekly returns of births, deaths and infectious diseases in England and Wales") schloß er auf eine kritische Populationsgröße

von ca. 250 000 für isolierte Populationen, bei der in 50 % der Fälle mit Extinktion nach einer Epidemie und vor Ausbruch einer weiteren Epidemie zu rechnen sei (1956). Zur Bestätigung dieser Annahme führte er Simulationsstudien durch, die sogar räumliche Heterogenität der Gesamtpopulation berücksichtigen (1957, 1960a, 1961). Dem damaligen Stand der Computertechnik entsprechend konnten diese jedoch - bei immensem Rechenzeitaufwand - nur für Populationen relativ begrenzter Größe und nur über relativ kurze Zeiträume durchgeführt werden. 1960 entwickelte er (BARTLETT 1960a), ausgehend von einem einfachen stochastischen Modell, für die durchschnittliche Dauer vom "Gleichgewichtszustand" bis zur Extinktion in einer nach außen nicht abgeschlossenen, homogenen Population (Immigration erlaubt) eine Berechnungsformel, die in Abschnitt 4.2. diskutiert und mit den vorliegenden Resultaten verglichen werden soll.
Bei der Analyse epidemiologischer Daten aus den Jahren 1921 bis 1940 für 24 Städte in den USA und Kanada kam er ebenfalls zu einem Wert der "kritischen Populationsgröße" von ca. 250 000 bis 300 000 (1960c). Größenordnungsmäßig damit übereinstimmende Resultate fand BLACK (1966) später bei der Untersuchung der epidemiologischen Daten von 19 Inselpopulationen, die besonders gut nach außen abgrenzbar sind.
MURRAY und CLIFF (1977) führten, basierend auf epidemiologischen Daten von 1966 bis 1970 (entnommen den Registrar - General's weekly returns) detaillierte Simulationsstudien speziell für (und im Aussagewert teilweise beschränkt auf) den Großraum Bristol, bestehend aus 10 Unterbezirken mit einer Gesamteinwohnerzahl von knapp unter einer Million durch. Auch auf diese Arbeit und die darin verwendeten Parameter soll in Abschnitt 4 (Diskus-

sion der Ergebnisse) noch einmal ausführlich Bezug genommen werden.

1.2. Epidemiologisch relevante Daten über Masern

Die Masern sind eine weltweit verbreitete Infektionskrankheit und existieren in den meisten Ländern der Erde (noch!) in endemischer Form. Erreger ist ein antigenetisch einheitliches Masernvirus, das aerogen, meist als Tröpfcheninfektion, direkt von Mensch zu Mensch übertragen wird. Der Kontagionsindex liegt bei 98 %, das heißt, daß annähernd alle Nichtimmunen erkranken, wenn sie mit dem Virus in Kontakt geraten (WIESMANN 1982). Durch die charakteristische Virämie im Verlauf der Erkrankung bleibt eine fundierte, lebenslange Immunität zurück. Durch diese Voraussetzungen stellen die Masern eine klassische Kinderkrankheit dar. So sind beispielsweise in Europa die Zehnjährigen zu beinahe 100 % immun (WIESMANN 1982), der Häufigkeitsgipfel der Erkrankung lag vor der Einführung der Schutzimpfung in Großbritannien und den USA bei Kindern zwischen 4 und 7 Jahren, in sehr ländlichen Gebieten in etwas höherem Alter (GINSBERG 1981, ANDERSON and MAY 1982).

Die Masern an sich sind in hochzivilisierten Ländern meist eine harmlose, gutartig verlaufende Krankheit, jedoch sind Bronchopneumonie und Encephalomyelitis als Komplikationen sehr gefürchtet. Außerdem wird das Masernvirus heute auch für die subakute sklerosierende Panencephalitis, eine relativ seltene progressiv-degenerative neurologische Erkrankung verantwortlich gemacht (GINSBERG 1981, SALMI et al. 1972, JABBOUR et al. 1972) und mit weiteren Krankheiten, u. a. auch der multiplen Sklerose in Zusammen-

hang gebracht (SALMI et al. 1972, NORRBY 1978). Seit der Einführung der Schutzimpfungen hat sich die Masern-Inzidenz vor allem in den USA drastisch verringert, 1982 war dort ein Rückgang gegenüber den Jahren 1950 bis 1962, also der Ära unmittelbar vor der Einführung der Impfungen, um 99,7 % zu verzeichnen, und viele Gebiete waren bereits Masern-frei (s. Center for Disease Control, 1983). Gleichzeitig hat sich aber das durchschnittliche Erkrankungsalter ständig erhöht, was wegen im allgemeinen schwererem Krankheitsverlauf bei älteren Kindern und jungen Erwachsenen berücksichtigt werden muß. Von epidemiologischer Bedeutung könnte außerdem eine zeitlich nur begrenzte Dauer des Impfschutzes sein (vgl. z. B. SHASBY et al. 1977).

In Populationen, in denen Masern über eine längere Zeit nicht aufgetreten waren, kann es bei einer Einschleppung des Masernvirus von außen zu einer Epidemie kommen, die - bei relativ schwerem Krankheitsverlauf - einen sehr hohen Prozentsatz der Bevölkerung erfaßt.
In wenig entwickelten Ländern und Gebieten hoher Bevölkerungsdichte und hoher Kontaktraten wie z. B. in Westafrika beträgt das durchschnittliche Erkrankungsalter teilweise unter 2 Jahren. In diesen Ländern zeigen Masern - wahrscheinlich vorwiegend aufgrund von Mangelernährung und der Häufigkeit von Superinfektionen - in einem hohen Prozentsatz einen schweren Verlauf und eine hohe Mortalitätsrate. WALSH and WARREN (1979) haben geschätzt, daß Masern jährlich den Tod von 900 000 (!) Kindern in Entwicklungsländern verursachen; für die Republik Kamerun wurde beispielsweise 1977 eine Letalität der Masern von 2 - 5 % bei Kindern bis zum 4. Lebensjahr (der hauptsächlich betroffenen Altersgruppe) registriert (s. Center for Disease Control, 1979). Hier haben Impfprogramme, die

nicht genügend auf die lokalen und kulturellen Gegebenheiten abgestimmt waren, teilweise schwere Fehlschläge erlitten (vgl. z. B. GUYER and McBEAN 1981). In Gebieten hoher Bevölkerungsdichte in Entwicklungsländern wurden jährlich wiederkehrende Epidemien beobachtet im Gegensatz zu den 2- bis 3-Jahreszyklen in den hochzivilisierten Ländern (GINSBERG 1981).

An epidemiologisch bedeutsamen Daten sind weiterhin zu nennen der Schutz durch maternelle Antikörper bis zum Alter von 6 Monaten, eine Latenzphase (Dauer zwischen Infektion und Beginn der Infektiosität) von 6 - 9 Tagen und eine infektiöse Phase von 6 - 7 Tagen (ANDERSON and MAY 1982, vgl. auch BENENSON 1970).

Als Beispiel für Epidemiezyklen in einer großen Population sei abschließend eine Aufzeichnung der offiziell registrierten Maserninzidenz in der knapp eine Million Einwohner zählenden Stadt Baltimore in den USA in den Jahren 1935 - 1953 nach Angaben von LONDON und YORKE (1973) dargestellt (Abb. 1, S. 7).

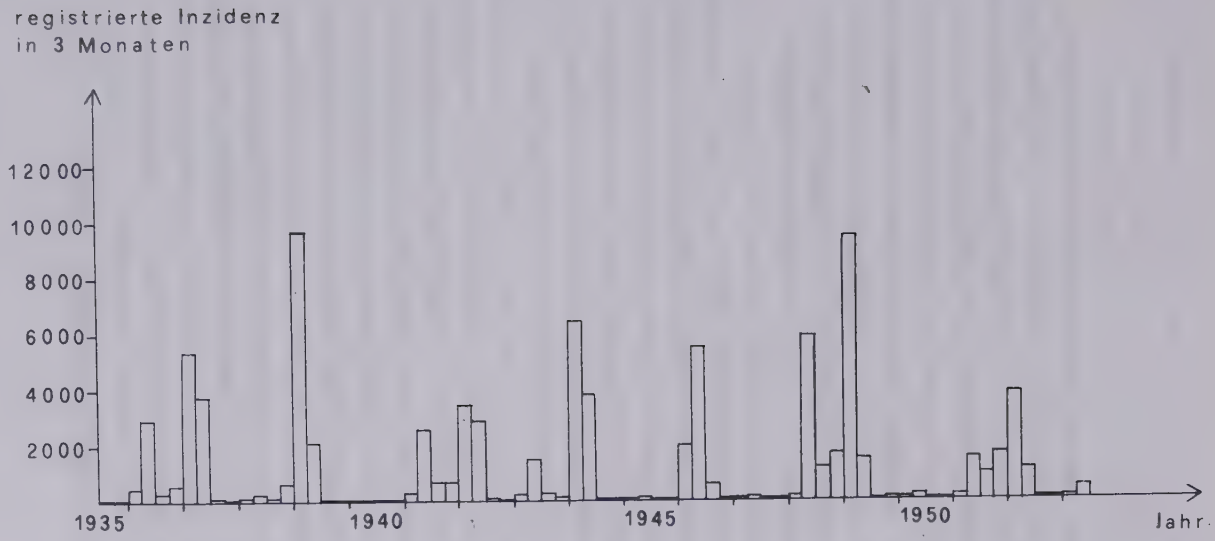


Abb. 1: Registrierte Maserninzidenz in Baltimore (USA) von Juli 1935 bis Juni 1953 nach Angaben von LONDON und YORKE (1973)

2. Methode

2.1. Das verwendete Modell

Das Modell geht von einer nach außen abgeschlossenen Population von NTOT Menschen (mit NTOT = 1 000 000 bzw. NTOT = 500 000) aus, die sich in NUMBER Subpopulationen (mit NUMBER = 100 bzw. NUMBER = 50) der Größe NTOT/NUMBER = 10 000 aufgliedert. Innerhalb dieser Subpopulationen wird homogene Durchmischung der Bevölkerung angenommen, nicht dagegen für die Gesamtpopulation. Die Aufgliederung erscheint größenordnungsmäßig sinnvoll, wenn man - im Hinblick auf die altersspezifische Verteilung der Inzidenz vor Einführung der Impfungen (s. GINSBERG 1981, ANDERSON and MAY 1982, vgl. auch Abschnitt 1.2) - davon ausgeht, daß Kindergärten und Grundschulen in der Industriegesellschaft neben den Familien und der Nachbarschaft die wesentlichen für die infektiösen Kontakte relevanten Orte sind, und diese Einrichtungen einen Einzugsbereich von maximal ca. 10 000 Anwohnern haben.

Die Kontakte für die Menschen einer Subpopulation werden nun unterschieden in Kontakte, die definitionsgemäß auf die Begegnung mit Menschen ein und derselben Subpopulation beschränkt sind und sich aus homogener Durchmischung innerhalb dieser Subpopulation ergeben (lokal begrenzte Kontakte) und Kontakte zu Menschen aus einer beliebigen Subpopulation, die sich aus homogener Durchmischung der Gesamtpopulation ergeben (lokal nicht begrenzte Kontakte). Ein Bewohner einer Subpopulation kann also Bewohnern seiner Subpopulation auch im Rahmen lokal nicht begrenzter Kontakte begegnen, und zwar mit derselben Wahrscheinlichkeit, mit der Begegnungen zu Bewohnern jeder anderen Sub-

population möglich sind.
Die Kontaktraten für die lokal begrenzten bzw. lokal nicht begrenzten Kontakte lauten

$$BINTRA = ANT \cdot (\gamma + \mu) \cdot R_0 / 10\,000 \qquad (1)$$

bzw. $$BEXTRA = (1.0 - ANT) \cdot (\gamma + \mu) \cdot R_0 / NTOT \qquad (2),$$

wobei die

-Reproduktionsrate R_0 (die formuliert werden kann als die zu erwartende Anzahl von Sekundärinfektionen, die ein Infektiöser in einer Population von lauter Suszeptiblen verursachen würde, vgl. DIETZ 1975) und die

-Rückbildungsrate γ (mit γ = 0.14/Tag, entsprechend einer mittleren Dauer der infektiösen Periode $1/\gamma$ von ca. 7 Tagen)

infektionsspezifische Parameter darstellen,
während

-die Sterberate μ (mit μ = 0.00004/Tag, entsprechend einer mittleren Lebenserwartung von $1/\mu$ = 68.5 Jahren) und

-der mittlere Anteil der lokal begrenzten Kontakte an der Gesamtheit der Kontakte für jeden Bewohner, ANT (mit $0 \leq ANT \leq 1.0$)

populationsspezifische Parameter darstellen.

Die Größe ANT ist zu unterscheiden von dem mittleren Anteil der Kontakte eines Bewohners einer Subpopulation zu zu anderen Bewohnern seiner Subpopulation an der Gesamtheit seiner Kontakte, "ANT*". So bedeutet ANT = 0.0 den (sicherlich unrealistischen) Grenzfall mit ausschließlich lokal nicht begrenzten Kontakten und somit homogener Durchmischung der Gesamtpopulation. ANT* entspricht hier dem Größenverhältnis der Subpopulationen zur Größe der Gesamtpopulation

$$\frac{10\,000}{NTOT} = \frac{1}{NUMBER} \quad , \quad \text{also 0.01 bzw. 0.02 .}$$

ANT = 1.0 bedeutet den ebenso unrealistischen Grenzfall mit ausschließlich lokal begrenzten Kontakten, also völligem Fehlen von Kontakten zwischen den einzelnen Subpopulationen (hier ist ANT* = ANT = 1.0).
Zu der Frage, in welcher Größenordnung ANT realistischerweise anzunehmen ist, seien hier einige Vorüberlegungen angeführt:
Ausgehend von der Betrachtung epidemiologischer Daten aus Industrieländern (vor Einführung der Impfungen), besonders des Häufigkeitsgipfels der Erkrankung im Alter von 4 bis 7 Jahren und des drastischen Anstiegs des Anteils der Kinder, die die Infektion durchgemacht haben, in diesen Altersstufen, liegt der Schluß nahe, Kindergärten und Grundschulen als die neben den Familien und der Nachbarschaft bedeutsamsten Orte der Infektionsübertragung anzusehen. Hierfür sprechen auch die beobachteten jahreszeitlichen Schwankungen der Inzidenz, die den großen 2 - 3-jährigen Epidemien überlagert sind, mit einem Rückgang der Inzidenz jeweils in den Sommermonaten, etwa übereinstimmend mit dem Zeitpunkt der Sommerferien der Schulen. Alle die genannten Kontakte wären als lokal begrenzte Kontakte anzusehen, und man liegt sicherlich nicht falsch, ANT auch für großstädtische Populationen beträchtlich über 0.5 anzusetzen. In ländlichen Populationen, wo die Subpopulationen zudem noch deutlicher räumlich und verkehrsmäßig voneinander getrennt sind, dürfte ANT nochmals bedeutend größer sein und bereits in der weiteren Umgebung von 1.0 liegen.
Eine nähere Bestimmung der realistischen Größenordnung von ANT, ausgehend von den in der Einführung erwähnten Simulationen von MURRAY und CLIFF (1977), ist in Abschnitt 4.1 dargestellt.
In der hier vorgelegten Arbeit wurden Simulationsstudien

für folgende, in Abb. 2 mit ↑ gekennzeichneten Werte von ANT durchgeführt.

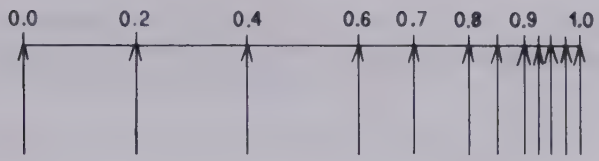


Abb. 2: Variation von ANT

Damit wurde der gesamte Variationsbereich $0.0 \leq ANT \leq 1.0$ abgedeckt, bei engmaschigeren Untersuchungen im oberen Bereich nahe 1.0 .
Nach DIETZ (1975) kann R_0 geschätzt werden durch

$$R_0 = 1 + L/A \qquad (3),$$

wobei $L = 1/\mu$ die mittlere Lebenserwartung und A das mittlere Infektionsalter darstellen. Damit haben ANDERSON und MAY (1982) beispielsweise aus epidemiologischen Daten aus England und Wales 1944 - 1979 eine Reproduktionsrate R_0 zwischen 13.7 und 18.0 für Masern berechnet.
Die Simulationen wurden durchgeführt für $R_0 = 15$, $R_0 = 10$ und $R_0 = 5$.
Als weiterer infektionsspezifischer Parameter wurde eine mittlere Latenzperiode von ca. 7 Tagen (entsprechend einer Übergangsrate $\nu = 0.14$/Tag von der Latenzphase in die infektiöse Phase) angenommen.

Es seien STOT, LATOT, ITOT, REMTOT die Anzahl der Suszeptiblen, "latent Infizierten", Infektiösen und Immunen in der Gesamtpopulation und S(K), LAT(K), I(K), REM(K) die jeweils entsprechende Anzahl für die Subpopulation K.

Für die Subpopulation K gelten dann die folgenden, für das epidemiologische Geschehen relevanten Übergangsraten

(4)

Übergang				Rate
S⟶S	LAT⟶LAT	I⟶I-1	REM⟶REM+1	R1(K) = $\gamma \cdot$ I(K)
S⟶S	LAT⟶LAT-1	I⟶I+1	REM⟶REM	R2(K) = $\nu \cdot$ LAT(K)
S⟶S-1	LAT⟶LAT+1	I⟶I	REM⟶REM	R3(K) = S(K)·(BINTRA·I(K) + BEXTRA·ITOT)
S⟶S-1	LAT⟶LAT	I⟶I	REM⟶REM	R4(K) = $\mu \cdot$ S(K)

Außerdem wird eine konstante Geburtenrate $\mu \cdot$NTOT/NUMBER = 0.4/Tag angenommen, was einer durchschnittlichen Erhöhung der Zahl der Suszeptiblen um 2 durch Geburten alle 5 Tage entspricht.

2.2. Die Anfangsbedingungen der Simulationen

Die Aufgliederung der Gesamtpopulation in Subpopulationen macht es, in Anbetracht eines zu erwartenden "Desynchronisationseffekts", schwer, einen realistischen "Gleichgewichtszustand" als Anfangsbedingung zu etablieren.

Die Anfangswerte wurden festgelegt zu

$$S(K) = \frac{NTOT}{R_0 \cdot NUMBER}$$

($\frac{NTOT}{R_0}$ wäre der im deterministischen Ansatz für STOT zu erwartende Gleichgewichtswert, vgl. DIETZ 1976)

$$I(K) = 1$$
$$LAT(K) = 1$$

für jede Subpopulation K ($1 \leq K \leq NUMBER$), was eine vollkommene Gleichbehandlung der einzelnen Subpopulationen, aber auch vollständige Synchronisation der epidemiologischen Situation zu Beginn der Simulationen bedeutet. Da dies sicherlich ein unrealistischer Zustand ist, wurden die Ergebnisse der ersten 10 Jahre einer jeden Simulation nicht zur Auswertung herangezogen, der Zustand nach 10jährigem "Einpendeln" somit gewissermaßen als Anfangsbedingung definiert.

2.3. Zum Ablauf der durchgeführten Simulationen

Zu Beginn einer jeden Simulation werden für jede Subpopulation K ($1 \leq K \leq NUMBER$) die einzelnen Übergangsraten R1(K) bis R4(K) und die Gesamtübergangsrate RR(K) = R1(K) + R2(K) + R3(K) + R4(K) berechnet. Außerdem wird die Gesamtrate aller Übergänge für die gesamte Population $RRR = \sum_{K=1}^{NUMBER} RR(K)$ ermittelt.

Der jeweils nächste Übergang wird nun folgendermaßen bestimmt:

1. Festlegung des Zeitpunkts mittels exponentiell ververteilter Pseudo-Zufallszahlen mit Parameter RRR
2. Festlegung der betroffenen Subpopulation B und der Art des Übergangs mittels gleichverteilter Pseudo-Zufallszahlen unter Berücksichtigung des Anteils der Raten R1(1), R2(1), R3(1), R4(1), ... R1(NUMBER), R2(NUMBER), R3(NUMBER), R4(NUMBER) an RRR.

Sofort anschließend werden RR(B), R1(B), ... , R4(B), S(B), I(B), LAT(B), STOT, ITOT und LATOT korrigiert, sofern sie durch den Übergang beeinflußt werden. Da über die externe Kontaktrate durch Änderung von I(B) auch die Übergangsraten aller anderen Subpopulationen betroffen sind, erfolgt zu Beginn eines jeden neuen Tages eine Korrektur sämtlicher betroffener Übergangsraten in allen Subpopulationen.

Außerdem erfolgt zu Beginn eines jeden 5. Tages eine Erhöhung der Zahl der Suszeptiblen in jeder Subpopulation um 2 entsprechend der konstanten Geburtenrate (s. Abschnitt 2.1).

Die Simulationen werden fortgeführt bis zur Extinktion (d. h. LATOT = 0 und ITOT = 0), bzw. nach 90 Jahren abgebrochen.

Als Protokoll werden für den Beginn eines jeden 50. Tages ausgedruckt:

- die Zeit seit Beginn der Simulation (T)
- die aktuelle Gesamtprävalenz (ITOT)
- die aktuelle Gesamtzahl der Suszeptiblen (STOT)
- die Inzidenz der vorausgegangenen 50 Tage (INZ)
- die aktuelle Anzahl der Subpopulationen mit LAT = 0 und I = 0, in denen also "lokale Extinktion" herrscht (K0)
- die aktuelle Anzahl der Subpopulationen mit I > 10 (K10)

Die Simulationen wurden bei den verschiedenen Voraussetzungen (Variation von R_0, NTOT, NUMBER und ANT) jeweils solange mit verschiedenen Pseudo-Zufallszahlen-Folgen wiederholt, bis mindestens 40 nach Ablauf der ersten 10 Jahre der Simulationen aufgetretene Epidemien für die statistische Auswertung zur Verfügung standen.
Das Computerprogramm ist in FORTRAN 77 geschrieben, ein kommentiertes Programm-Protokoll findet sich im Anhang dieser Arbeit. Ebenso ist exemplarisch ein kurzes Simulationsprotokoll beigefügt.
Die Simulationen wurden auf der Anlage U1100/80 der Firma Sperry UNIVAC im Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen durchgeführt.
Der Pseudo-Zufallszahlen-Generator wurde der Programmbibliothek MATH-PACK der Anlage entnommen.
Die benötigte Rechenzeit für eine Simulation über 90 Jahre bei einer Gesamtpopulation von 1 000 000 Menschen und 100 Subpopulationen lag bei etwa 8 - 9 Minuten.

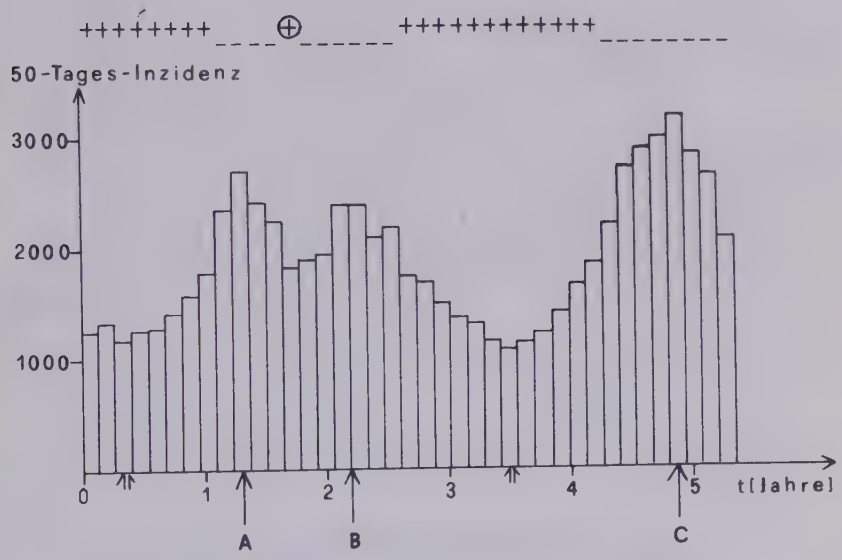
2.4. Auswertung der Simulationsprotokolle

Zunächst wurden für die aufgetretenen Epidemien die maximale beobachtete 50-Tages-Inzidenz bestimmt. Diese Epidemie-Gipfel waren im allgemeinen aus den protokollierten Prävalenzen (ITOT) bzw. Inzidenzen (INZ) und den für die Dynamik der "Epidemiewellen" sehr entscheidenden Oszillationen der Anzahl der Suszeptiblen (STOT) eindeutig ersichtlich. In einzelnen Zweifelsfällen, die sich - bedingt durch die räumliche Heterogenität der Gesamtpopulation - vor allem bei zeitweiliger stärkerer "Desynchronisation" der epidemiologischen Situation in den einzelnen Subpopulationen ergaben, wurde das folgende eindeutige Kriterium für die Anerkennung eines lokalen Inzidenz-Maximums als Gipfel einer Epidemie gefordert:
Sowohl dem vorausgegangenen Epidemie-Gipfel als auch dem

fraglichen Inzidenz-Maximum als auch dem nachfolgenden Epidemie-Gipfel mußte ein zeitlich im allgemeinen etwas vorhergehendes Maximum der aktuellen Anzahl der Suszeptiblen (STOT) zugeordnet werden können, welchem (für R_o = 15) eine Zunahme der aktuellen Werte von STOT (erhoben in 50-Tages-Abständen, s. Abschnitt 2.3) in 4maliger ununterbrochener Folge voraus (jedoch nicht unbedingt unmittelbar voraus) gegangen sein mußte, und eine entsprechende Abnahme von STOT folgen mußte. Für R_o = 10 bzw. R_o = 5 wurde, entsprechend der zu erwartenden und tatsächlich beobachteten längeren Intervalle zwischen zwei Epidemien (s. unten) eine entsprechende Zu- und Abnahme von STOT in 5maliger bzw. 8maliger Folge gefordert.
Zur Veranschaulichung dieser Regel sind in Abb. 3a und b zwei Beispiele aus den Simulationsprotokollen aufgezeichnet, bei denen einzelne Epidemien nicht spontan eindeutig voneinander abgrenzbar waren.

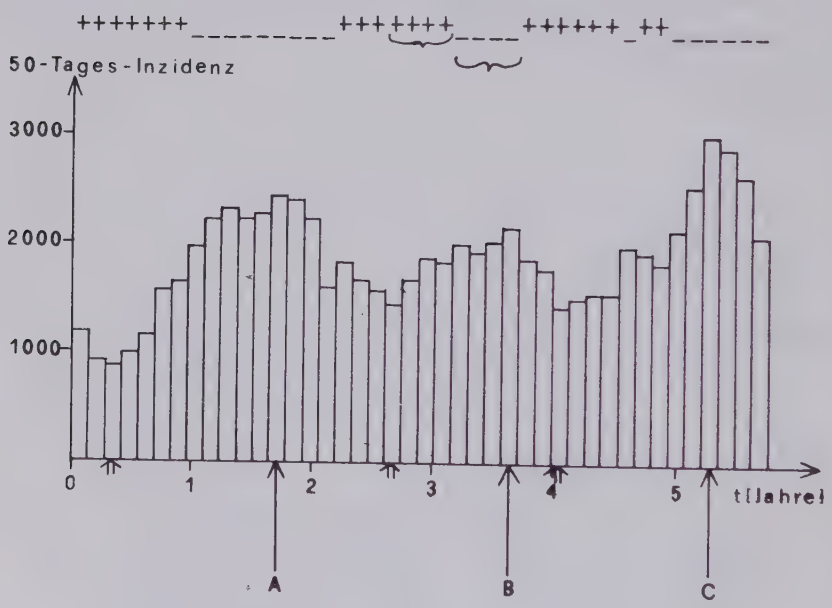
Abb. 3: Beispiele für Epidemieverläufe aus den Resultaten für R_0 = 15, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100, ANT = 0.8
Die Änderung der Zahl der Suszeptiblen in 50-Tagesabständen ist durch + (= Zunahme) bzw. - (= Abnahme) gekennzeichnet.

Abb. 3a:



Hier sind die Intervalle A und C als Epidemie-Gipfel anzusehen, nicht jedoch das fragliche Intervall B, dem kein dem Kriterium entsprechendes Maximum der aktuellen Anzahl der der Suszeptiblen zugeordnet werden kann:
Statt des durch ⊕ gekennzeichneten einmaligen Anstiegs der Zahl der Suszeptiblen wäre dafür ein 4maliger Anstieg in ununterbrochener Folge (++++) erforderlich.
Die "Perioden minimaler Inzidenz" zwischen 2 Epidemien sind durch ↟ gekennzeichnet.

Abb. 3b: Änderung der Zahl der Suszeptiblen in 50-Tages-Abständen (+ = Zunahme, - = Abnahme)



Hier ist neben den Intervallen A und C auch das fragliche Intervall B als Epidemie-Gipfel anzusehen, da ihm ein Maximum der Anzahl der Suszeptiblen zugeordnet werden kann, das die Bedingungen des oben genannten Kriteriums erfüllt: es findet sich sowohl eine vorausgehende Zunahme als auch eine nachfolgende Abnahme der aktuellen Anzahl der Suszeptiblen in 4maliger ununterbrochener Folge (++++ bzw. ----), die hier durch eine geschweifte Klammer gekennzeichnet sind.

Die "Perioden minimaler Inzidenz" zwischen 2 Epidemien sind durch ⇈ gekennzeichnet.

Dieses etwas kompliziert erscheinende Kriterium trägt der Tatsache Rechnung, daß die "Epidemiewellen" sehr wesentlich auf Oszillationen der Anzahl der Suszeptiblen zurückzuführen sind und erscheint, bei der beobachteten großen Streuung der Prävalenz und Inzidenz in den Epidemie-Gipfeln sinnvoller als beispielsweise das vergleichsweise einfache Kriterium einer bestimmten Mindestprävalenz. Ein Vergleich der nach diesem Verfahren ermittelten durchschnittlichen Dauer von Epidemie-Gipfel zu Epidemie-Gipfel bei ANT = 0.0, also homogener Durchmischung der Gesamtpopulation, zeigt zudem eine befriedigende Übereinstimmung mit der im deterministischen Ansatz zu errechnenden Zykluslänge

$$T_0 = 2\pi \cdot \sqrt{L \cdot D/(R_0 - 1)} \qquad (5) \quad \text{(vgl. DIETZ 1976)}$$

wobei $L = 1/\mu$ die mittlere Lebenserwartung und $D = 1/\nu + 1/\gamma$ die Summe aus der mittleren Dauer der Latenzperiode und der mittleren Dauer der infektiösen Periode bedeuten. Sie berechnet sich für die in Abschnitt 2.1 angegebenen Werte für μ, ν und γ und $R_0 = 15$ zu 1004Tagen gegenüber in den Simulationen (bei NTOT = 1 000 000, ANT = 0.0) ermittelten 1051 Tagen, für $R_0 = 10$ zu 1252 Tagen gegenüber 1267 Tagen, für $R_0 = 5$ zu 1878 Tagen gegenüber 2003 Tagen.
Anschließend an die Epidemie-Gipfel wurden die Perioden minimaler Inzidenz zwischen den Epidemien bestimmt.

3. Ergebnisse der Simulationen

3.1. Beispiele für Epidemieverläufe:

In den Abbildungen 4a - h sind einige Beispiele für die simulierten Epidemieverläufe bei den verschiedenen Voraussetzungen (Variation der Reproduktionsrate R_0, der Gesamtgröße der Population NTOT und des Anteils der lokal begrenzten Kontakte an der Gesamtheit der Kontakte ANT) aufgezeichnet.

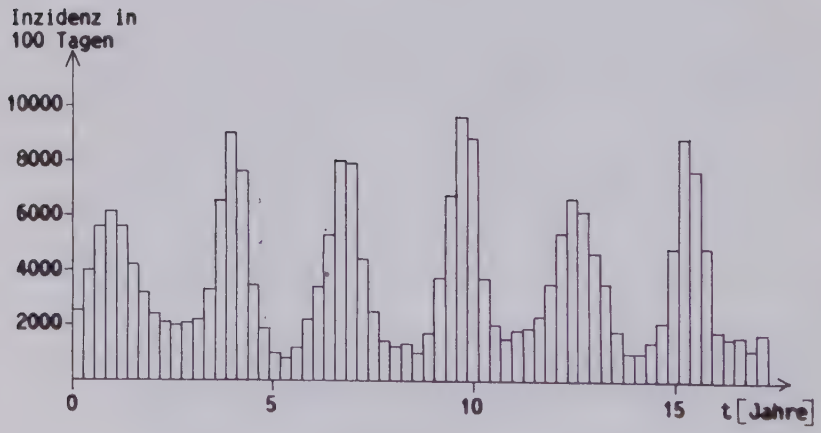


Abb. 4a: Beispiel für Epidemieverläufe bei R_0 = 15, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100, ANT = 0.0

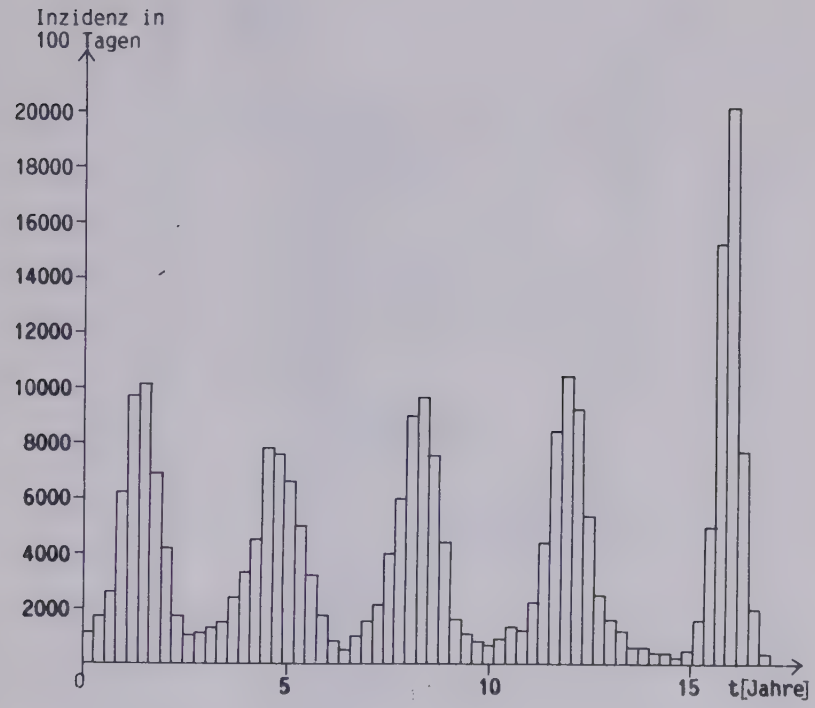


Abb. 4b: Beispiel für Epidemieverläufe bei R_0 = 15, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100, ANT = 0.95 . Am Ende des aufgezeichneten Zeitraums herrscht Extinktion.

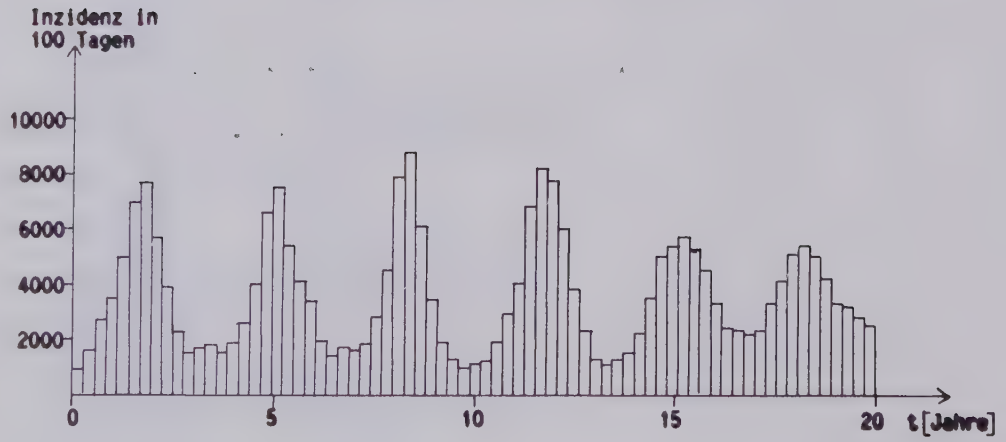


Abb. 4c: Beispiel für Epidemieverläufe bei R_0 = 10, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100, ANT = 0.0

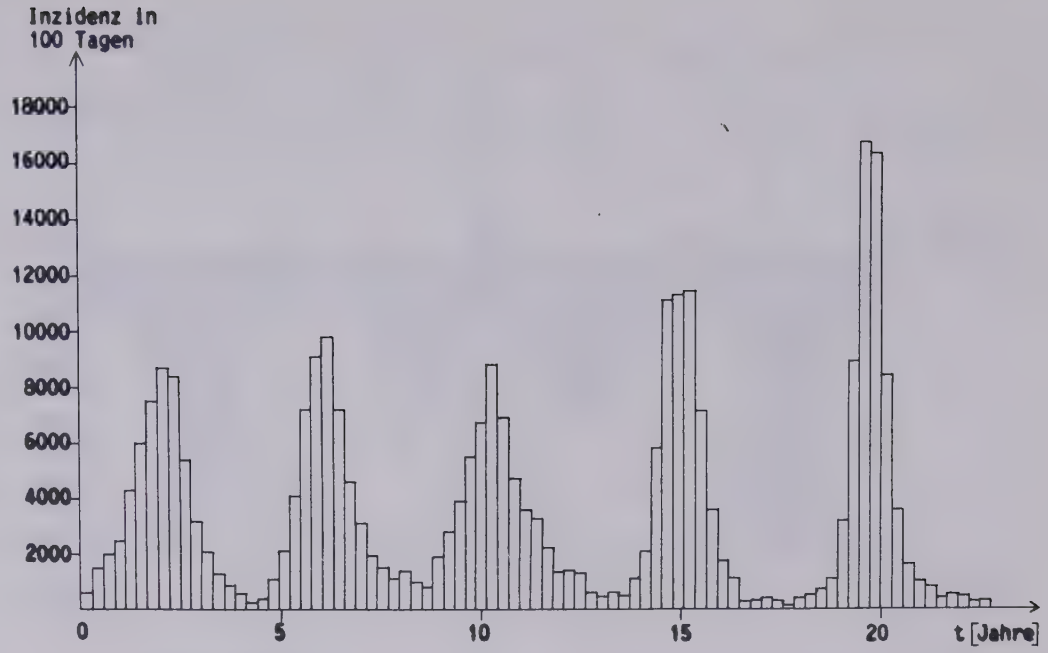


Abb. 4d: Beispiel für Epidemieverläufe bei R_0 = 10, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100, ANT = 0.95

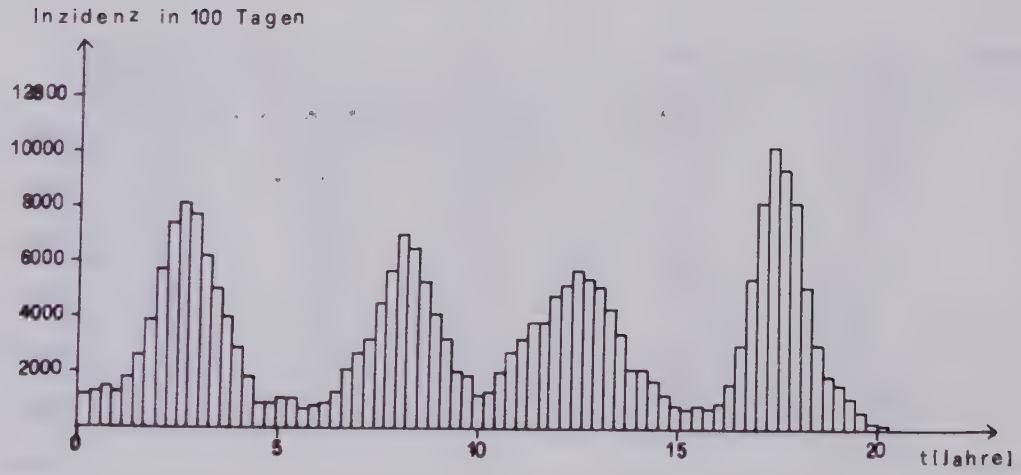


Abb. 4e: Beispiel für Epidemieverläufe bei R_0 = 5, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100, ANT = 0.0
Am Ende des aufgezeichneten Zeitraums herrscht Extinktion.

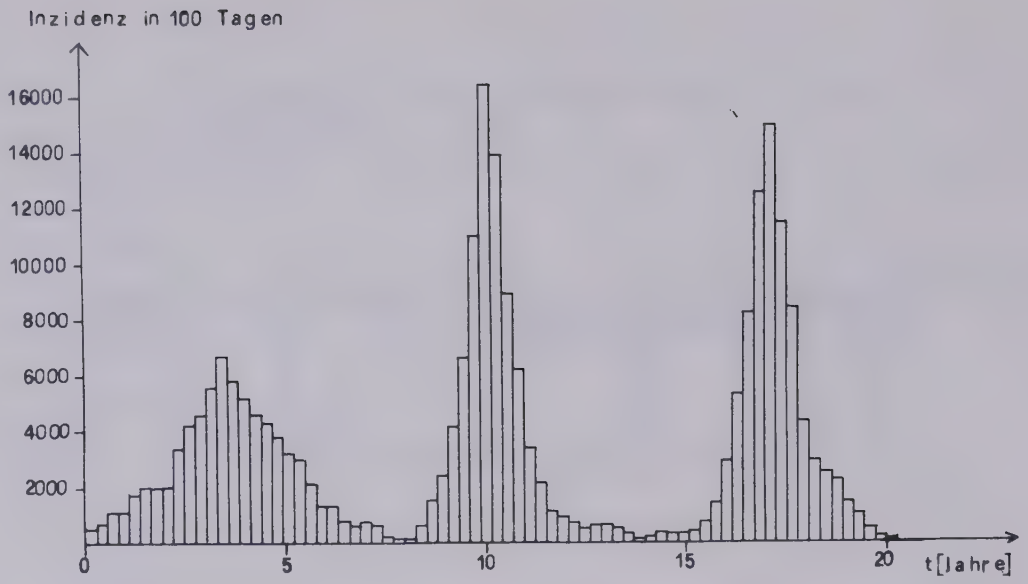


Abb. 4f: Beispiel für Epidemieverläufe bei R_0 = 5, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100, ANT = 0.95
Am Ende des aufgezeichneten Zeitraums herrscht Extinktion.

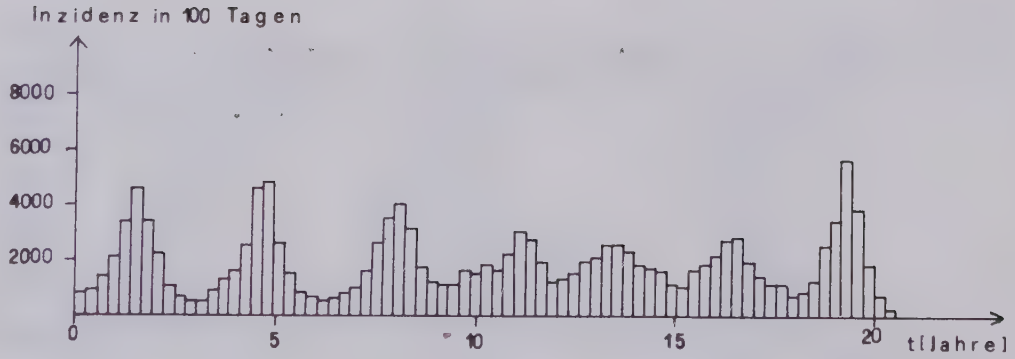


Abb. 4g: Beispiel für Epidemieverläufe bei R_0 = 15, NTOT = 500 000, NUMBER = 50, ANT = 0.0
Am Ende des aufgezeichneten Zeitraums herrscht Extinktion.

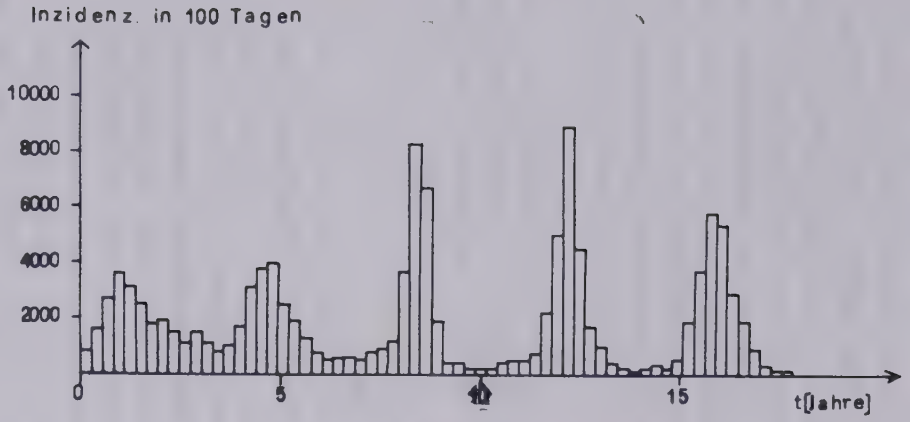


Abb. 4h: Beispiel für Epidemieverläufe bei R_0 = 15, NTOT = 500 000, NUMBER = 50, ANT = 0.95
Am Ende des aufgezeichneten Zeitraums herrscht Extinktion.

3.2. Übersicht über die erhobenen Daten

In den Tabellen 1 bis 4 sind die Ergebnisse der Simulationen zusammengefaßt. Wie bereits in Abschnitt 2.2 erwähnt, wurden dabei nur Epidemien berücksichtigt, die zwischen dem Ende des 10. Jahres und dem Ende des 90. Jahres einer Simulation (bzw. bis zur Extinktion) auftraten.
Tabelle 1 zeigt die Resultate für die Reproduktionsrate R_0 = 15, eine Gesamtpopulation NTOT = 1 000 000 und eine Anzahl von NUMBER = 100 Subpopulationen, in Abhängigkeit von der Variablen ANT (als Maß für die Bevölkerungsstruktur, Näheres s. Abschnitt 2.1), die zwischen ANT = 0.0 und ANT = 1.0 variiert wurde.
Die Tabellen 2 bis 4 zeigen die entsprechenden Resultate
für R_0 = 10, NTOT = 1 000 000 und NUMBER = 100 (Tab. 2)
R_0 = 5, NTOT = 1 000 000 und NUMBER = 100 (Tab. 3)
R_0 = 15, NTOT = 500 000 und NUMBER = 50 (Tab. 4).

Legende zu den Tabellen 1 bis 4:

Anzep: Anzahl der beobachteten Epidemien (vgl. Abschnitt 2.3)
ØInzmax: Arithmetisches Mittel der in den Epidemie-Gipfeln beobachteten maximalen 50-Tages-Inzidenz
ØInzmin: Arithmetisches Mittel der zwischen zwei Epidemien beobachteten minimalen 50-Tages-Inzidenz. Extinktionen gingen dabei mit dem Wert 0 in die Berechnungen ein.
S: Standardabweichung der zuvor aufgeführten Größen
ØInzmin*: Arithmetisches Mittel der zwischen 2 Epidemien beobachteten 50-Tages-Inzidenz ohne Berücksichtigung der Extinktionen

Ø KO Inzmin: Arithmetisches Mittel der aktuellen Anzahl der Subpopulationen, in denen am Ende der Perioden minimaler Inzidenz keine infektiösen oder "latent infizierten" Personen mehr vorhanden sind, in denen also "lokale Extinktion" herrscht.

Ø KO Inzmax: Arithmetisches Mittel der aktuellen Anzahl der Subpopulationen mit "lokaler Extinktion" am Ende der Perioden maximaler Inzidenz in den Epidemie-Gipfeln.

obs. Ext: Anteil der Extinktionen an den Perioden minimaler Inzidenz

T(Ext.)A: Die aus

$$\frac{100}{\text{obs. Ext. (in \%)}} \cdot \frac{\text{Ø Zykluslänge (in Tagen)}}{365} \qquad (6)$$

geschätzte mittlere Dauer bis zur Extinktion in Jahren. Dieser Wert wurde nur berechnet, wenn bei verschiedenen Simulationen mindestens zweimal Extinktion beobachtet wurde.

T(Ext.)B: Die tatsächlich beobachtete mittlere Dauer bis zur Extinktion vom Anfangszustand an. Dieser Wert wurde nur berechnet, wenn in allen durchgeführten Simulationen Extinktion vor dem Ende des 90. Jahres auftrat und ihre Anzahl größer als 10 war. Dies war jeweils nur bei ANT nahe bei oder gleich 1.0 der Fall.
Es handelt sich hierbei um die einzige ermittelte Größe, für die die ersten 10 Jahre der Simulationen berücksichtigt wurden (was bei der hohen Extinktionsneigung unumgänglich war). Sie ist daher nur begrenzt mit T(Ext.)A

zu vergleichen, dennoch zeigen T(Ext.)A und T(Ext.)B eine sehr gute Übereinstimmung, wo beide Werte berechnet werden konnten.

N: Arithmetisches Mittel der aktuellen Anzahl der Subpopulationen, in denen am Ende der Perioden minimaler Inzidenz keine "lokale Extinktion" herrscht, in denen also noch infektiöse und/oder "latent infizierte" Personen vorhanden sind.

NN: Arithmetisches Mittel der Anzahl der Infektiösen und "latent Infizierten" in den Subpopulationen ohne "lokale Extinktion" am Ende der Perioden minimaler Inzidenz.

ANT	0.0	0.2	0.4	0.6	0.7	0.8	0.85	0.9	0.925	0.95	0.975	1.0
Anzep (10-90)	55	52	44	58	58	57	53	45	45	45	-	-
ØInzmax	4024.11	4222.96	4414.93	3756.16	4766.90	3598.16	3660.70	5202.22	5519.87	7243.91	-	-
S	1282.05	2052.31	1762.49	1578.29	1712.21	900.44	958.09	2764.36	2318.27	2429.70	-	-
ØInzmin	691.93	692.52	624.67	833.70	531.97	821.27	746.90	519.54	340.48	166.45	-	-
S	337.62	386.15	379.37	408.26	302.32	318.90	364.95	502.15	316.66	187.79	-	-
ØInzmax / ØInzmin	5.82:1	6.10:1	7.07:1	4.51:1	8.96:1	4.38:1	4.90:1	10.01:1	16.21:1	43.52:1	-	-
ØInzmax / ØInzmin*	5.82:1	5.98:1	6.90:1	4.51:1	8.34:1	4.38:1	4.81:1	8.92:1	13.71:1	31.86:1	-	-
ØZyklus-länge	1050.94	1093.00	1055.95	1019.64	1064.15	1035.45	1038.24	1045.00	1215.38	1396.67	-	-
Ø KO Inzmin	19.44	25.12	32.23	27.79	45.78	37.14	48.17	68.47	80.12	91.11	-	-
Ø KO Inzmax	0.02	0.08	0.09	0.43	0.28	1.65	3.55	5.22	5.27	5.2	-	-
obs. Ext.	0/56	1/51	1/43	0/57	4/58	0/56	1/52	5/46	8/52	15/56	-	-
in %	0.00 %	1.96 %	2.33 %	0.00 %	6.90 %	0.00 %	1.92 %	10.87 %	15.38 %	26.79 %	-	-
T(Ext.)A	-	-	-	-	42.25 J.	-	-	26.34 J.	21.64 J.	14.28 J.	-	-
T(Ext.)B	-	-	-	-	-	-	-	-	19.46 J.	13.73 J.	5.48 J.	1.54J.
N	80.56	74.88	77.77	62.21	54.22	62.86	51.83	31.53	19.88	8.89	-	-
NN	2.40	2.59	2.25	2.81	2.75	3.66	4.03	4.61	4.80	5.24	-	-

Tab. 1: Resultate für R_o = 15, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100

ANT	0.0	0.2	0.4	0.6	0.7	0.8	0.85	0.9	0.925	0.95	0.975	1.0
Anzep (10-90)	56	47	43	59	42	48	54	46	47	56	-	-
ØInzmax	3967.98	4724.06	3854.33	4754.53	3420.76	4530.38	4484.35	4370.20	5525.32	6424.25	-	-
S	1360.07	2580.51	1073.01	1931.42	1188.62	2108.63	1827.19	1711.86	2072.33	3284.24	-	-
ØInzmin	656.00	552.37	613.44	492.62	818.50	558.66	536.07	571.72	331.87	239.65	-	-
S	308.29	360.85	346.68	339.30	340.02	428.47	382.80	356.35	324.94	274.72	-	-
ØInzmax / ØInzmin	6.05:1	8.55:1	6.28:1	9.65:1	4.18:1	8.11:1	8.37:1	7.64:1	16.65:1	26.81:1	-	-
ØInzmax / ØInzmin*	5.84:1	8.20:1	5.87:1	9.18:1	3.99:1	7.62:1	7.91:1	6.51:1	13.87:1	20.55:1	-	-
ØZyklus-länge	1267.31	1307.95	1305.00	1369.64	1262.82	1347.73	1349.00	1369.51	1496.34	1628.41	-	-
Ø KO Inzmin	20.79	33.55	31.33	46.84	30.52	55.08	61.09	63.85	80.98	88.17	-	-
Ø KO Inzmax	0.02	0.00	0.00	0.24	1.00	1.40	2.52	6.70	6.04	8.96	-	-
obs. Ext.	2/57	2/49	3/46	3/62	2/44	3/50	3/55	4/47	6/48	14/60	-	-
in %	3.5 %	4.08 %	6.52 %	4.84 %	4.55 %	6.00 %	5.45 %	8.51 %	12.5 %	23.33 %	-	-
T(Ext.)A	99.20 J.	87.79 J.	54.82 J.	77.55 J.	76.12 J.	61.54 J.	67.76 J.	44.09 J.	32.80 J.	19.12 J.	-	-
T(Ext.)B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	17.46 J.	6.74J.	1.55J.
N	79.21	76.45	78.67	53.16	69.48	44.92	38.91	36.15	19.02	11.83	-	-
NN	2.32	2.02	2.18	2.59	3.30	3.48	3.86	4.43	4.89	5.67	-	-

Tab. 2: Resultate für R_0 = 10, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100

ANT	0.0	0.2	0.4	0.6	0.7	0.8	0.85	0.9	0.925	0.95	0.975	1.0
Anzep (10-90)	41	41	45	40	40	50	45	40	40	40	-	-
ØInzmax	4264.00	4122.00	4537.71	4405.03	3818.83	4872.42	4515.07	4520.13	4610.48	5506.90	-	-
S	1636.97	1690.46	1581.10	2102.34	1491.27	2412.22	1845.38	2303.04	1797.83	2213.28	-	-
ØInzmin	370.24	378.44	306.62	341.86	428.16	246.93	349.29	363.08	320.85	217.73	-	-
S	310.32	329.75	227.10	267.16	349.52	197.61	292.47	355.45	270.12	297.24	-	-
ØInzmax / ØInzmin	11.52:1	10.89:1	14.80:1	12.89:1	8.92:1	19.73:1	12.93:1	12.45:1	14.37:1	25.29:1	-	-
ØInzmax / ØInzmin*	10.27:1	8.93:1	13.22:1	10.59:1	8.30:1	17.72:1	11.19:1	8.48:1	12.18:1	14.95:1	-	-
ØZyklus-länge	2002.78	1981.82	2059.76	1931.25	1930.88	2061.63	2059.21	2111.11	2230.30	2513.05	-	-
Ø KO Inzmin	45.59	48.40	55.44	58.22	57.57	74.56	71.67	76.63	81.43	89.88	-	-
Ø KO Inzmax	0.10	0.12	0.16	0.23	1.00	0.96	1.49	7.03	8.68	10.15	-	-
obs. Ext.	5/46	9/50	5/47	8/45	3/43	6/59	7/52	15/47	7/46	18/44	-	-
in %	10.87 %	18 .00 %	10.64 %	17.77 %	6.98 %	10.17 %	13.46 %	31.91 %	15.22 %	40.91 %	-	-
T(Ext.)A	50.48 J.	30.16 J.	53.05 J.	29.76 J.	75.82 J.	55.54 J.	41.91 J.	18.13 J.	40.15 J.	16.83 J.	-	-
T(Ext.)B	-	-	-	-	-	-	-	23.97 J.	32.67 J.	17.44 J.	6.22 J.	1.82J.
N	54.41	51.60	44.56	41.78	42.43	25.44	28.43	23.37	18.57	10.12	-	-
NN	1.91	2.05	1.93	2.29	2.83	2.72	3.44	4.35	4.84	6.02	-	-

Tab. 3: Resultate für R_0 = 5, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100

ANT	0.0	0.2	0.4	0.6	0.7	0.8	0.85	0.9	0.925	0.95	0.975	1.0
Anzep (10-90)	58	46	56	61	41	58	45	42	49	50	-	-
ØInzmax	2181.98	1948.76	2656.61	2057.92	2636.78	2488.57	2217.71	2568.73	2833.24	2761.2	-	-
S	887.10	858.21	1144.08	835.89	1087.47	911.90	782.15	956.25	1081.44	922.93	-	-
ØInzmin	333.31	360.77	197.28	337.75	191.70	216.05	300.34	188.83	139.51	153.56	-	-
S	204.10	210.84	145.46	188.25	161.83	181.33	218.37	160.98	161.38	156.66	-	-
ØInzmax / ØInzmin	6.55:1	5.40:1	13.47:1	6.09:1	13.75:1	11.52:1	7.38:1	13.60:1	20.31:1	17.98:1	-	-
ØInzmax / ØInzmin*	6.21:1	4.94:1	12.52:1	5.79:1	11.57:1	9.72:1	6.35:1	10.46:1	13.75:1	12.64:1	-	-
ØZyklus-länge	1072.73	979.76	1078.85	1035.09	1081.82	1098.96	1057.69	1164.06	1230.00	1297.14	-	-
Ø KO Inzmin	13.22	12.53	23.70	17.02	29.50	31.55	27.63	37.19	41.48	41.98	-	-
Ø KO Inzmax	0.00	0.02	0.02	0.08	0.05	0.32	1.16	1.81	2.12	4.74	-	-
obs. Ext.	3/58	4/47	4/57	3/61	7/44	10/64	7/50	12/52	21/65	19/64	-	-
in %	5.17 %	8.51 %	7.02 %	4.92 %	15.91 %	15.63 %	14.00 %	23.08 %	32.31 %	29.69 %	-	-
T(Ext.)A	56.87 J.	31.54 J.	42.10 J.	57.66 J.	18.63 J.	19.26 J.	20.70 J.	13.82 J.	10.43 J.	11.97 J.	-	-
T(Ext.)B	-	-	-	-	-	-	-	16.16 J.	9.95 J.	10.07 J.	4.15 J.	1.21 J.
N	36.78	37.47	26.30	32.98	20.50	18.45	22.37	12.81	8.52	8.02	-	-
NN	2.54	2.70	2.10	2.87	2.62	3.28	3.76	4.13	4.58	5.36	-	-

Tab. 4: Resultate für R_0 = 15, NTOT = 500 000, NUMBER = 50

3.3 Tendenz zur Extinktion

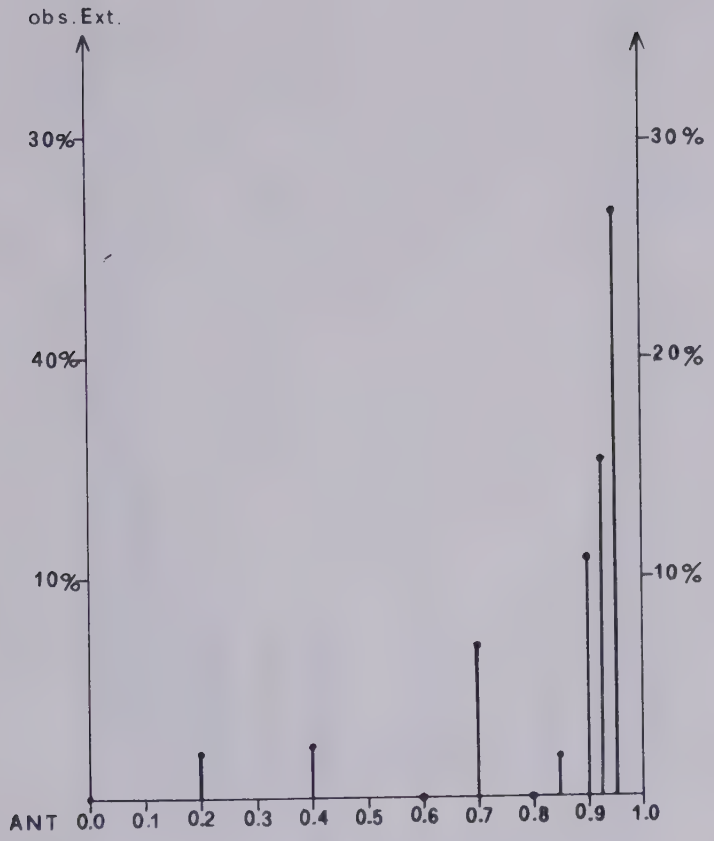


Abb. 5a: Anteil der Extinktionen an den Perioden minimaler Inzidenz in Abhängigkeit von ANT
für R_0 = 15, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100

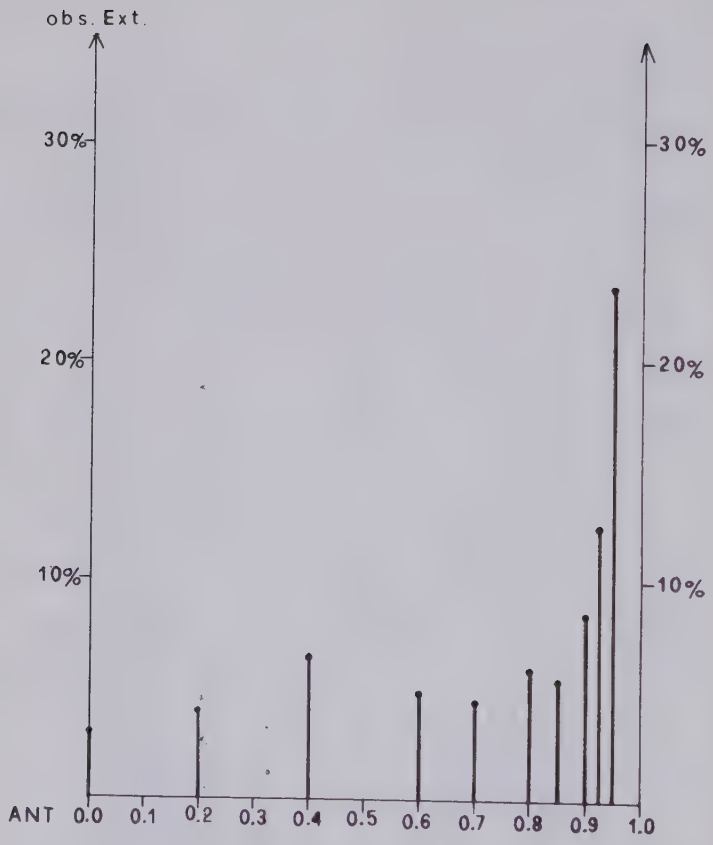


Abb. 5b: Anteil der Extinktionen an den Perioden minimaler Inzidenz in Abhängigkeit von ANT für R_0 = 10, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100

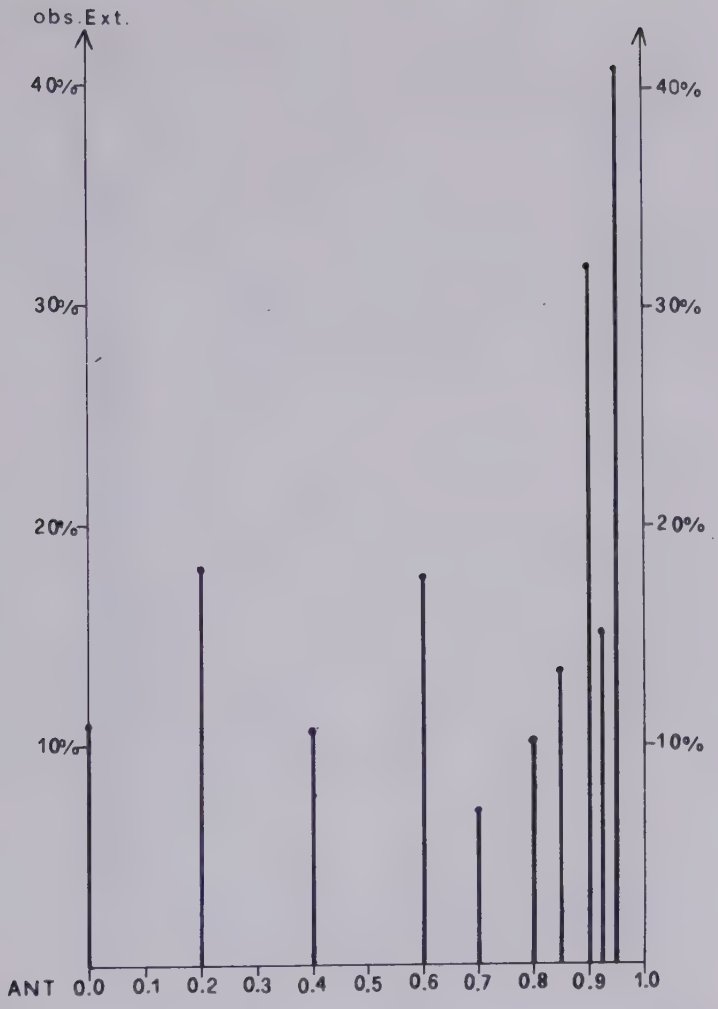


Abb. 5c: Anteil der Extinktionen an den Perioden minimaler Inzidenz in Abhängigkeit von ANT
für R_0 = 5, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100

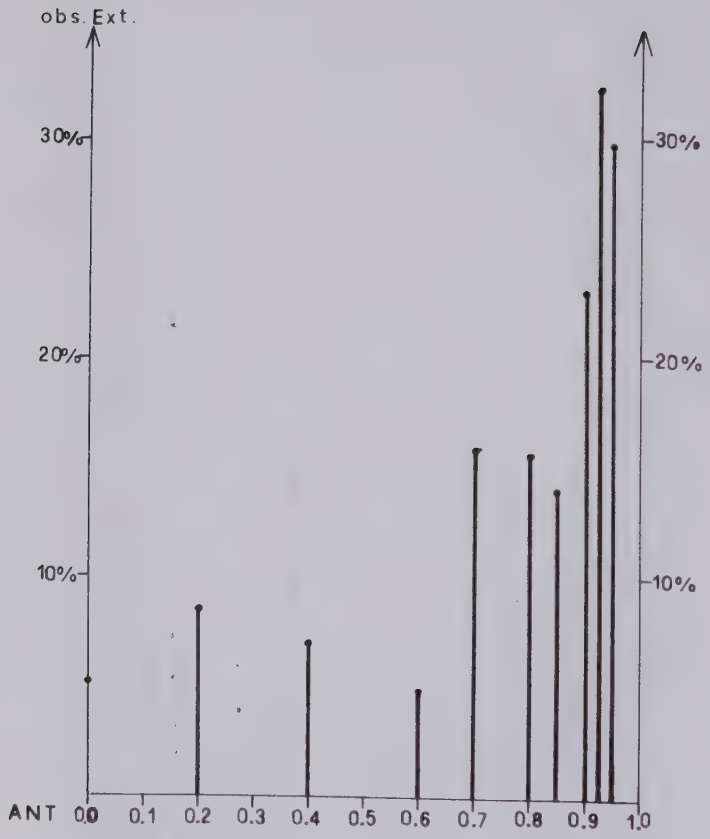


Abb. 5d: Anteil der Extinktionen an den Perioden minimaler Inzidenz in Abhängigkeit von ANT
für R_o = 15, NTOT = 500 000, NUMBER = 50

Abb. 5a bis d zeigen übereinstimmend, daß die Tendenz zur Extinktion etwa im Bereich $0.0 \leq ANT \leq 0.85$ auf einem relativ niedrigen Niveau liegt, während bei weiterer Annäherung von ANT an 1.0 ein drastischer Anstieg der Extinktionstendenz erkennbar ist.
Über den gesamten Variationsbereich von ANT ist die Extinktionstendenz um so höher, je niedriger R_0 angesetzt wird und ein Vergleich von Abb. 4a und 4d zeigt für $R_0 = 15$ eine durchweg höhere Tendenz zur Extinktion für die Größe der Gesamtpopulation NTOT = 500 000 gegenüber den Resultaten für NTOT = 1 000 000.

3.4. Ausprägung der Epidemien

Um ein Maß für die durchschnittliche Ausprägung der Epidemien zu bekommen, wurde der Quotient aus der durchschnittlichen maximalen 50-Tages-Inzidenz in den Epidemie-Gipfeln ("ØInzmax") und der durchschnittlichen minimalen 50-Tages-Inzidenz zwischen den Epidemien ("ØInzmin") gebildet, zunächst einmal unter Einbeziehung der Extinktionen zu den Perioden minimaler Inzidenz.

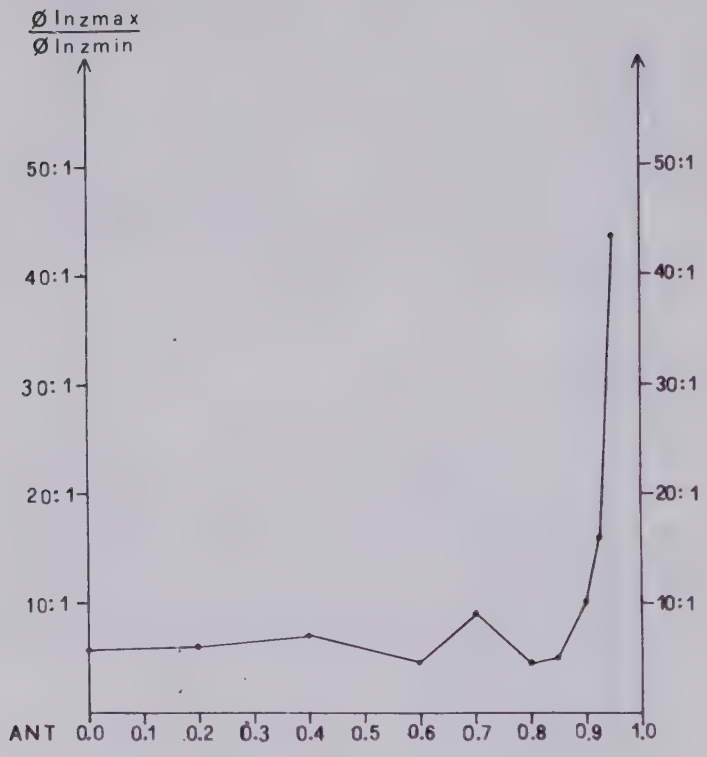


Abb. 6a: Durchschnittliche Ausprägung der Epidemien (mit Berücksichtigung der Extinktionen) in Abhängigkeit von ANT für
R_0 = 15, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100

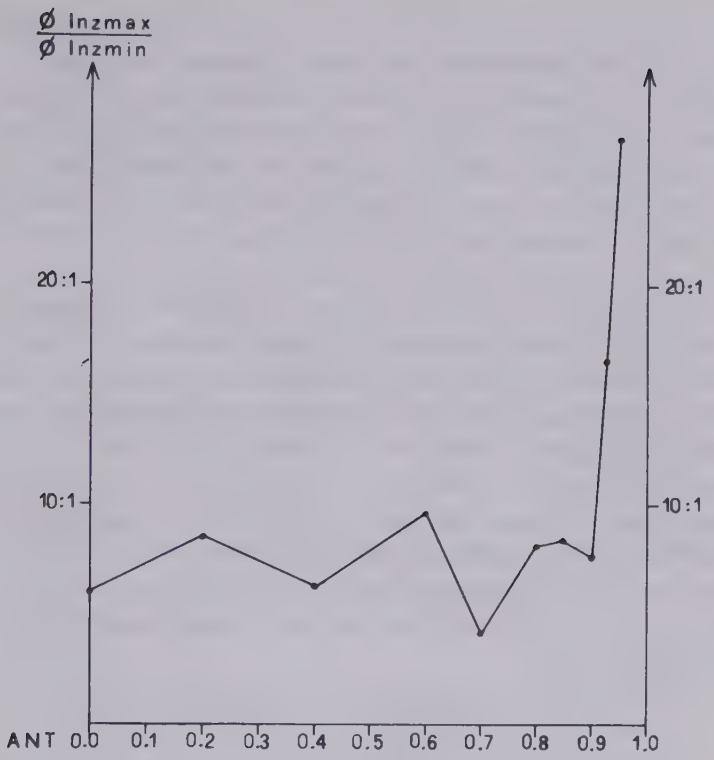


Abb. 6b: Durchschnittliche Ausprägung der Epidemien (mit Berücksichtigung der Extinktionen) in Abhängigkeit von ANT für R_0 = 10, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100

Abb. 6a und b zeigen für den Bereich $0.0 \leq ANT \leq 0.9$ ein in etwa konstantes vergleichsweise geringes Niveau der Ausprägung der Epidemien und einen drastischen Anstieg bei weiterer Annäherung von ANT an 1.0.
Für die Voraussetzungen R_0 = 5, NTOT = 1 000 000 und

R_0 = 15, NTOT = 500 000 erscheint bei der insgesamt relativ hohen Extinktionsneigung und damit relativ häufigem "Inzmin" = 0, sowie der im Vergleich zu den absoluten Werten von "ØInzmin" sehr hohen Streuung der Einzelwerte die hier definierte Größe als Maß für die Ausprägung der Epidemien als wenig sinnvoll. Auf ihre graphische Darstellung in Abhängigkeit von ANT wurde daher verzichtet.

Abb. 7a und b zeigen wiederum den Quotienten aus der durchschnittlichen maximalen 50-Tages-Inzidenz in den Epidemie-Gipfeln ("ØInzmax") und der durchschnittlichen minimalen 50-Tages-Inzidenz zwischen den Epidemien, nun jedoch ohne Einbeziehung der Extinktionen ("ØInzmin*"), in Abhängigkeit von ANT.
Wiederum wurde wegen der im Vergleich zu den absoluten Werten von "ØInzmin*" sehr hohen Streuung der Einzelwerte für die Voraussetzungen R_0 = 5, NTOT = 1 000 000 und R_0 = 15, NTOT = 500 000 auf die graphische Darstellung verzichtet.

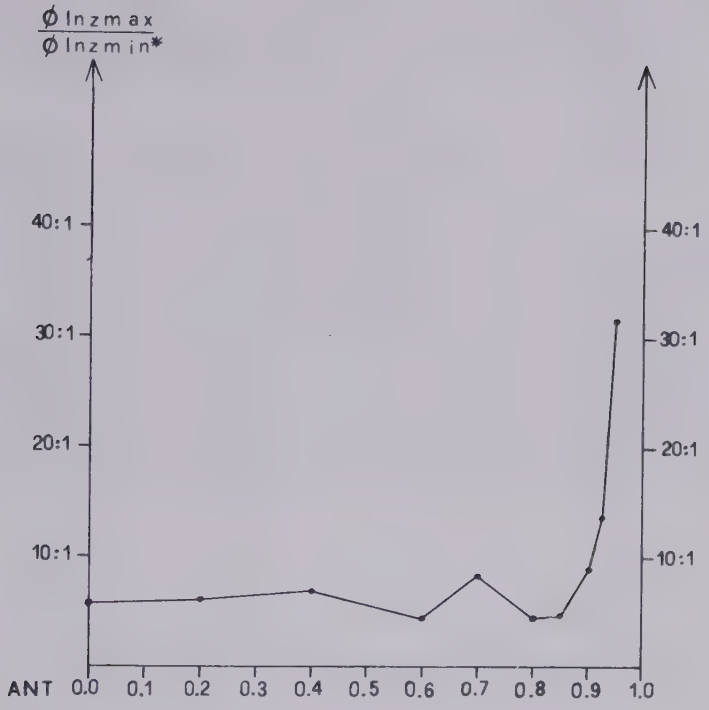


Abb. 7a: Durchschnittliche Ausprägung der Epidemien (ohne Berücksichtigung der Extinktionen) in Abhängigkeit von ANT für R_0 = 15, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100

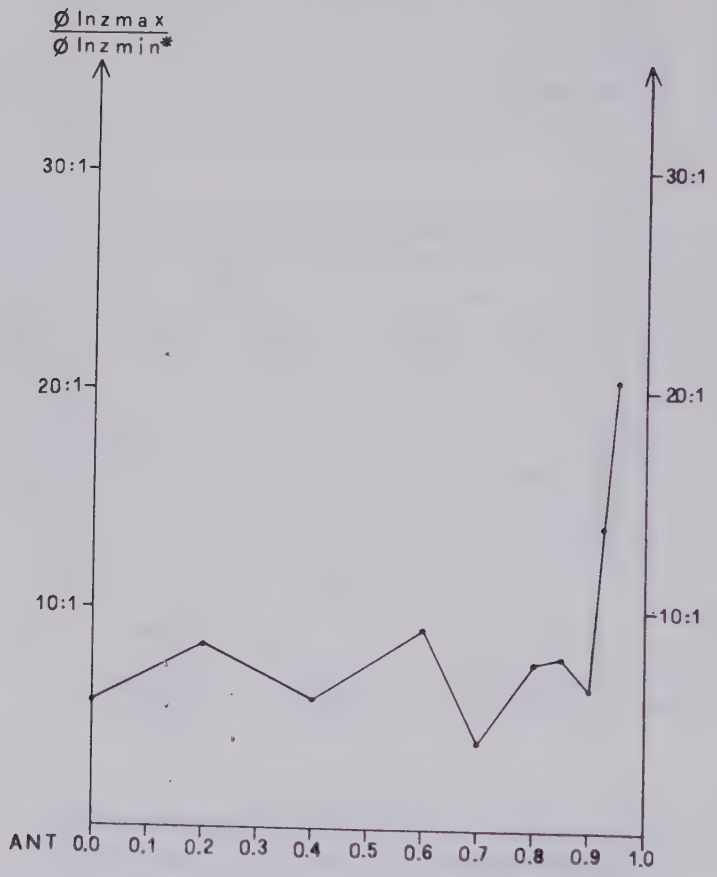


Abb. 7b: Durchschnittliche Ausprägung der Epidemien (ohne Berücksichtigung der Extinktionen) in Abhängigkeit von ANT für R_0 = 10, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100

Es finden sich keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich zu den Resultaten mit Berücksichtigung der Extinktionen (vgl. Abb. 6a und b), lediglich der steile Anstieg der Ausprägung der Epidemien bei Annäherung von ANT an 1.0 fällt nicht ganz so drastisch aus.

3.5. Dauer der Intervalle zwischen den Epidemien

In Abb. 8a bis d ist, für die verschiedenen Voraussetzungen (Variation von R_0, NTOT und NUMBER) die durchschnittliche Dauer zwischen zwei Epidemie-Gipfeln (Ø Zykluslänge) in Abhängigkeit von ANT (als Maß für die Bevölkerungsstruktur mit $0 \leq ANT \leq 1$, vgl. Abschnitt 2.1) graphisch dargestellt. Die gestrichelte Linie kennzeichnet den im deterministischen Ansatz für homogene Durchmischung der Gesamtpopulation zu erwartenden Wert (vgl. Abschnitt 2.4).

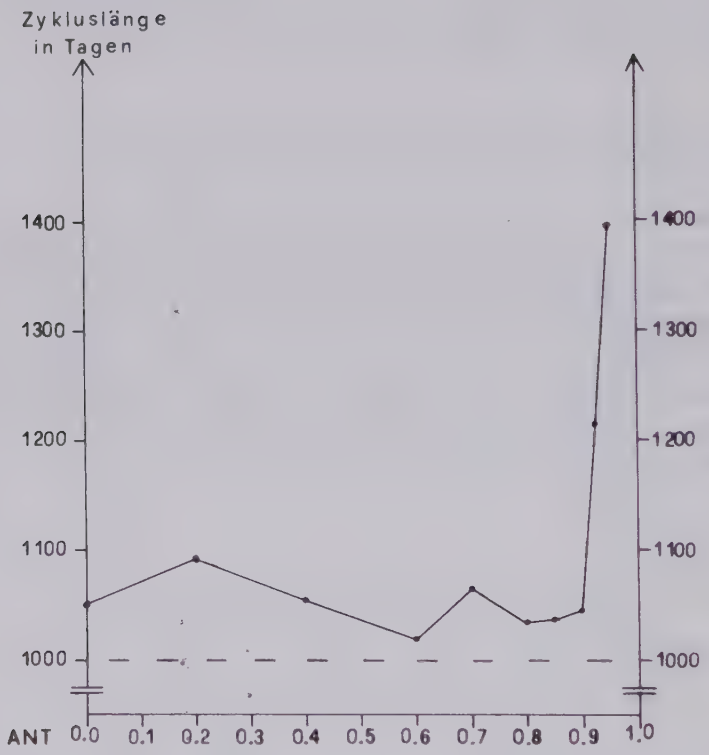


Abb. 8a: Durchschnittliche Dauer zwischen 2 Epidemien in Abhängigkeit von ANT, für R_0 = 15, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100

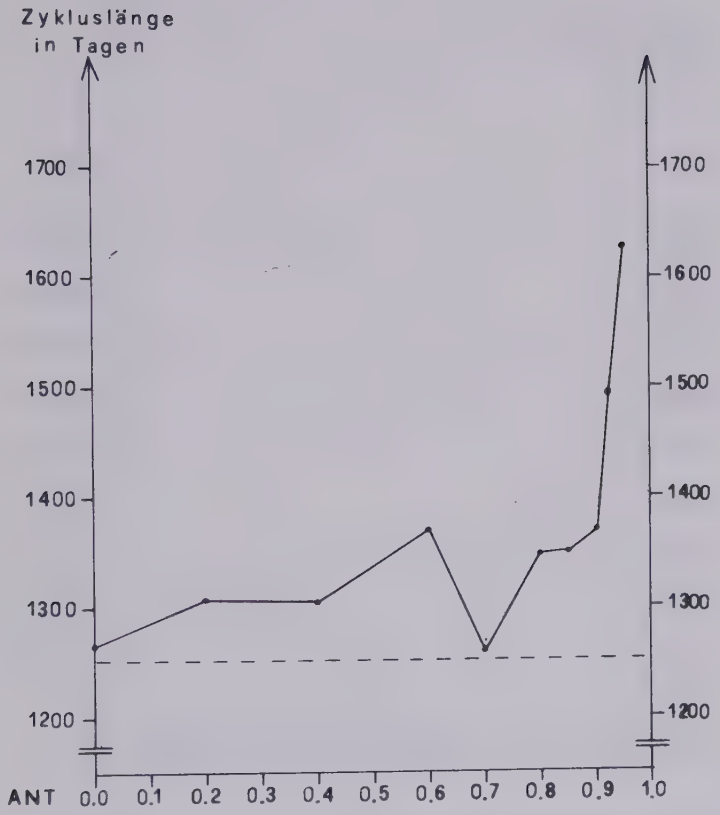


Abb. 8b: Durchschnittliche Dauer zwischen 2 Epidemien in Abhängigkeit von ANT für
R_0 = 10, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100

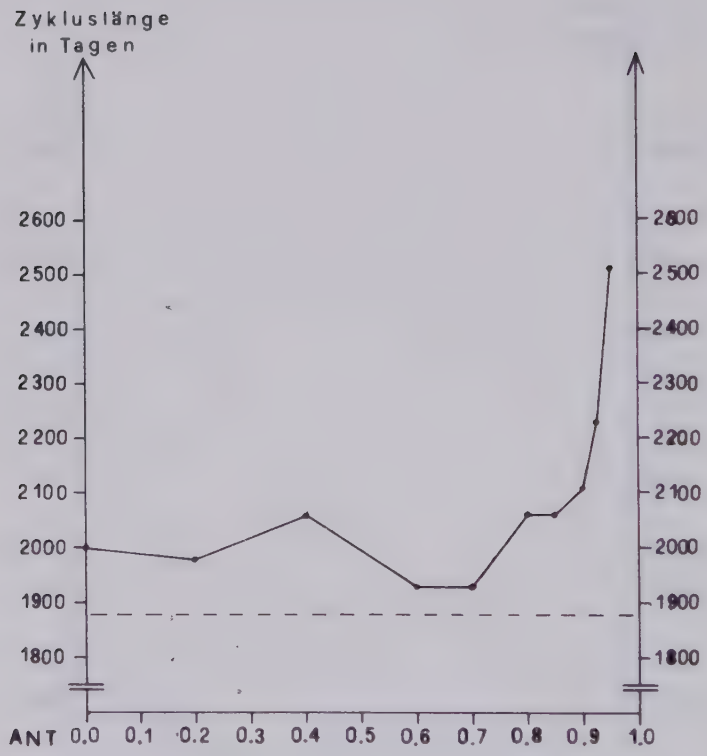


Abb. 8c: Durchschnittliche Dauer zwischen 2 Epidemien in Abhängigkeit von ANT, für R_0 = 5, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100

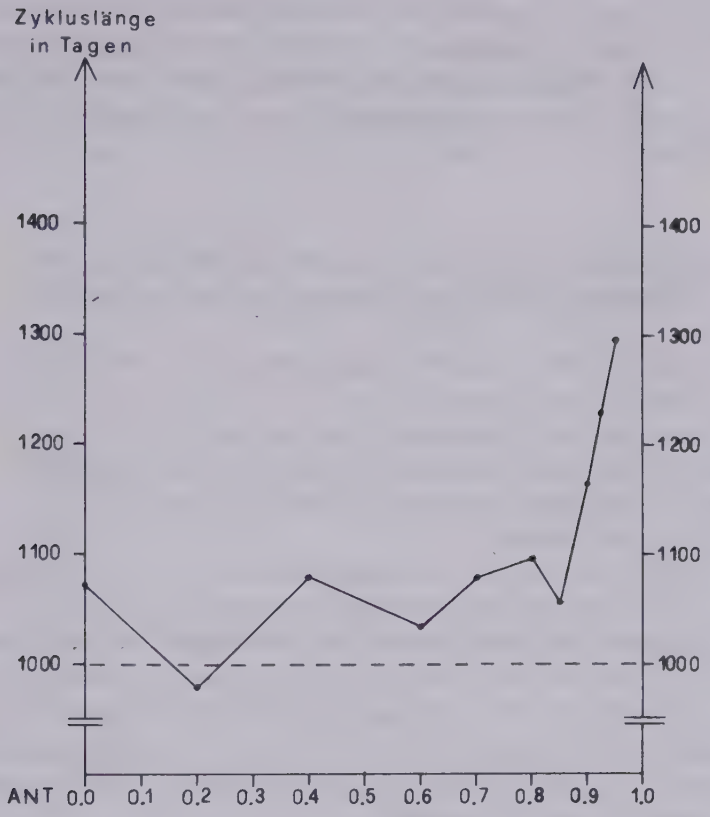


Abb. 8d: Durchschnittliche Dauer zwischen 2 Epidemien in Abhängigkeit von ANT, für R_0 = 15, NTOT = 500 000, NUMBER = 50

Abb. 8a bis d zeigen, daß die durchschnittliche Dauer zwischen 2 Epidemien für $0 \leq ANT \leq \approx 0.85$ jeweils etwa in Höhe des nach dem deterministischen Ansatz zu erwartenden Wertes liegt und bei weiterer Annäherung von

ANT an 1.0 (also weitgehendem Überwiegen der lokal begrenzten Kontakte, entsprechend einer eher ländlichen Struktur) steil ansteigt. So beträgt sie beispielsweise bei R_0 = 15, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100 (Abb. 8a) und ANT = 0.95 1397 Tage gegenüber 1051 Tagen bei ANT = 0.0 (+ 32.9 %).

3.6. Differenzierte Betrachtung der epidemiologischen Situation am Ende der Perioden minimaler Inzidenz

Bisher wurde für diese Perioden jeweils nur der Wert der 50-Tages-Inzidenz betrachtet.
Im folgenden soll dargestellt werden, wie sich diese Perioden minimaler Inzidenz aus der Überlagerung der epidemiologischen Situation in den einzelnen Subpopulationen ergeben.
Dazu wurde am Ende der 50-Tages-Intervalle mit der minimalen Inzidenz jeweils die aktuelle Anzahl der Subpopulationen mit "lokaler Extinktion" (also mit I = 0 und LAT = 0) bestimmt ("KO Inzmin" mit dem arithmetischen Mittel "Ø KO Inzmin"). Die durchschnittliche Anzahl der Subpopulationen ohne "lokale Extinktion" N ergibt sich danach zu N = 100 - Ø KO Inzmin (bzw. N = 50 - Ø KO Inzmin für die kleinere Gesamtpopulation).
Auf diese Subpopulationen verteilen sich im Durchschnitt NN latent Infizierte und Infektiöse mit

$$NN = \frac{\text{ØInzmin}}{50\ \text{Tage}} \cdot \left(\frac{1}{\nu} + \frac{1}{\gamma}\right) \cdot \frac{1}{N} \qquad (7),$$

wobei $\frac{\text{ØInzmin}}{50\ \text{Tage}}$ die durchschnittliche tägliche Inzidenz in den Perioden minimaler Inzidenz, $1/\nu$ die mittlere

Dauer der Latenzperiode und $1/\gamma$ die mittlere Dauer der infektiösen Phase darstellen (vgl. Abschnitt 2.1).
In Abb. 9a bis d sind, für die verschiedenen Voraussetzungen (Variation von R_0, NTOT und NUMBER), N und NN in Abhängigkeit von ANT (als Maß für die Bevölkerungsstruktur, mit $0 \leq ANT \leq 1$, vgl. Abschnitt 2.1) dargestellt.

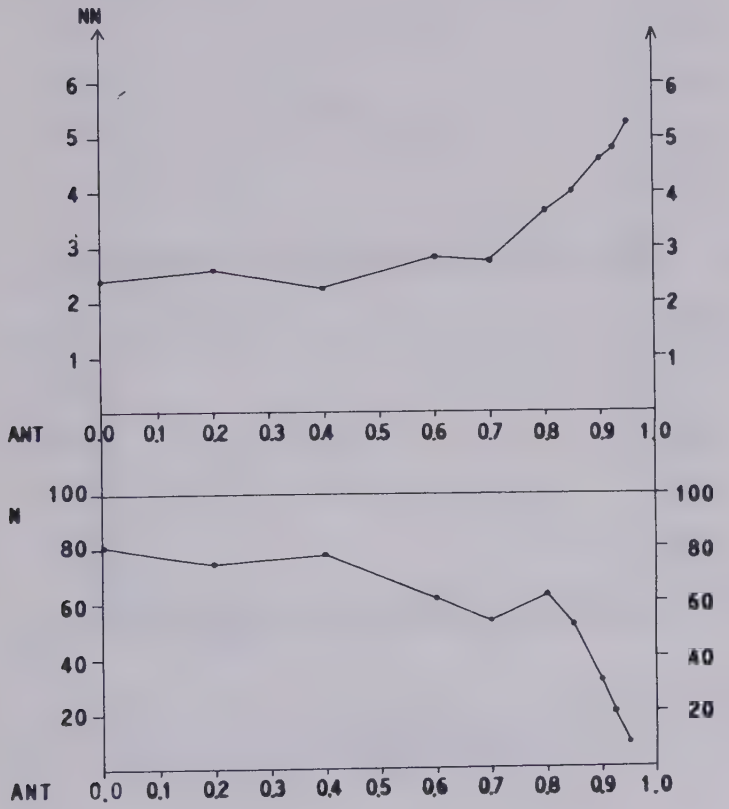


Abb. 9a: N und NN in Abhängigkeit von ANT für $R_0 = 15$, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100

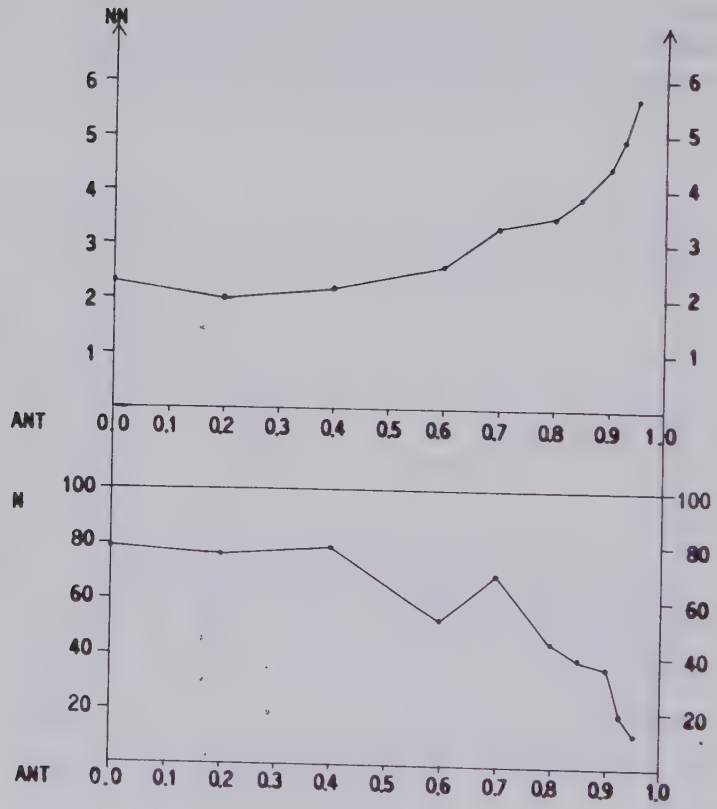


Abb. 9b: N und NN in Abhängigkeit von ANT für R_o = 10, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100

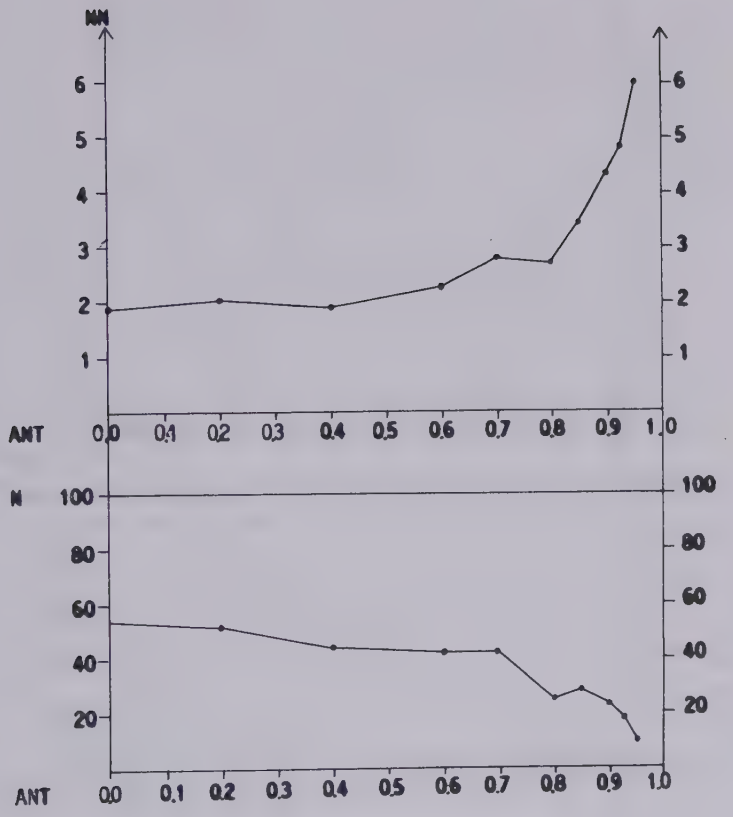


Abb. 9c: N und NN in Abhängigkeit von ANT für R_0 = 5, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100

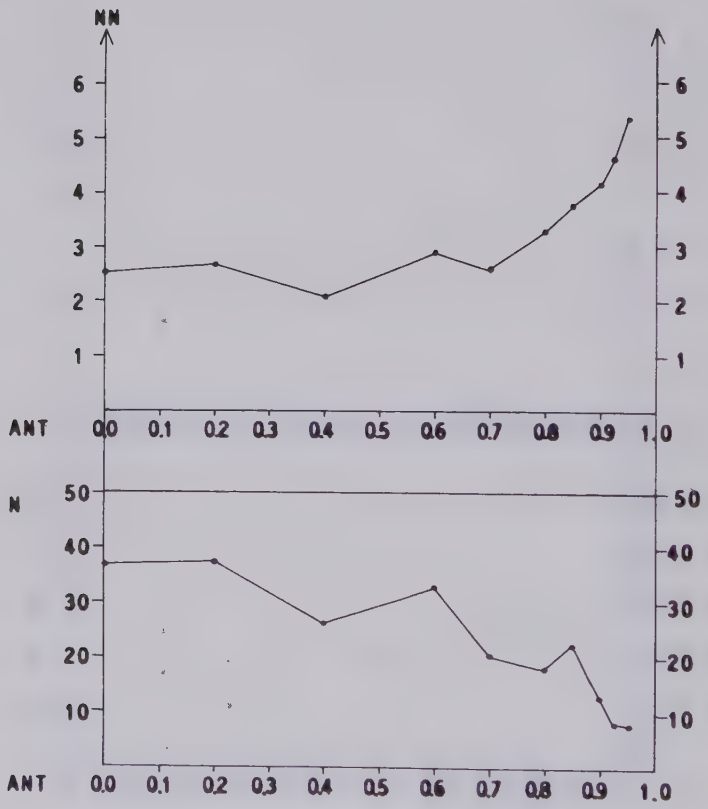


Abb. 9d: N und NN in Abhängigkeit von ANT für R_o = 15, NTOT = 500 000, NUMBER = 50

Abb. 9a bis d zeigen übereinstimmend große Unterschiede in der epidemiologischen Situation in den Perioden minimaler Inzidenz in Abhängigkeit von ANT, die aus der Angabe der minimalen Inzidenzen alleine nicht ersichtlich sind. So verteilen sich bei sehr hohen Werten von ANT (also bei weitgehendem Überwiegen der lokal begrenzten Kontakte, entsprechend einer eher ländlichen Struktur) die registrierten Infektionen auf relativ wenige Subpopulationen mit einer vergleichsweise hohen Anzahl von Fällen, während in einem sehr großen Anteil der Subpopulationen lokale Extinktion herrscht. Im Gegensatz dazu sind die Infektionen bei ANT = 0.0 (also homogener Durchmischung der Gesamtpopulation) viel gleichmäßiger auf einen relativ hohen Anteil der Subpopulationen verteilt, lokale Extinktion herrscht nur in wenigen Subpopulationen.
Eine bei zunehmendem ANT (also zunehmendem Anteil der lokal begrenzten Kontakte) größere Streuung der Inzidenzen findet sich auch in den Epidemie-Gipfeln. Aus Tabelle 1 bis 4 ist ersichtlich, daß bei hohen Werten von ANT mit hoher Ausprägung der Epidemien, z. B. bei ANT = 0.95 im Mittel in etwa 5 - 10 % der Subpopulationen noch lokale Extinktion herrscht (Ø KO Inzmax), während bei ANT = 0.0 (also homogener Durchmischung der Gesamtpopulation) lokale Extinktion in den Epidemie-Gipfeln nur extrem selten vorkommt.

4. Diskussion der Ergebnisse

4.1. Zum Anteil der lokal begrenzten Kontakte an der Gesamtheit der Kontakte

Sowohl für die Tendenz zur Extinktion und die Ausprägung der Epidemien als auch für die durchschnittliche Dauer zwischen den Epidemien wurde in den Simulationen eine beträchtliche Abhängigkeit von ANT (mittlerer Anteil der lokal begrenzten Kontakte an der Gesamtheit der Kontakte) als Maß für die Bevölkerungsstruktur beobachtet. In Abschnitt 2.1 wurden bereits Überlegungen zur Größenordnung von ANT angestellt und geschätzt, daß ANT auch für großstädtische Populationen deutlich über 0.5 anzusetzen ist, für ländliche Populationen schon nahe 1.0 . Da in eben diesem Bereich die Abhängigkeit der Resultate von ANT besonders groß ist, erscheint es wünschenswert, die Größenordnung, in der ANT realistischerweise anzunehmen ist, noch genauer zu bestimmen. Einige interessante Anhaltspunkte lassen sich aus der Betrachtung der in der Einführung bereits erwähnten Simulationen von MURRAY und CLIFF (1977) gewinnen:
Mit einem stochastischen Modell für die 10 Unterbezirke des Großraums Bristol ließen sich dabei Ergebnisse simulieren, die in beachtlicher Übereinstimmung mit den 1966 - 1970 in den "Registrar General's weekly returns" festgehaltenen Daten über Masernerkrankungen standen.

Die Einwohnerzahl von Bristol beträgt knapp 500 000, diejenige von Bath 82 000, die Einwohnerzahl aller anderen Unterbezirke liegt unter 50 000. Die 10 Unterbezirke bilden zusammen eine relativ gut abgrenzbare Population.

Mit Ausnahme von Bath sind die übrigen kleineren Unterbezirke als Trabanten-Wohnstädte von Bristol anzusehen, und die Kontakte zwischen den Unterbezirken entstehen im wesentlichen durch den Pendelverkehr von und nach Bristol. Innerhalb der Unterbezirke wird homogene Durchmischung der Bevölkerung angenommen, was zumindest im Falle von Bristol eine sehr unrealistische Annahme ist. Dies wird von den Verfassern auch eingeräumt.
Die in dem Modell vorgesehenen Übergänge und die zugehörigen Raten lauten für jeden Unterbezirk i ($1 \leq i \leq 10$):

Übergang				Rate	
$S_i \rightarrow S_i - 1$	$L_i \rightarrow L_i + 1$	$C_i \rightarrow C_i$	$R_i \rightarrow R_i$	$\sum_{j=1}^{10} \lambda_{ij} \cdot S_i \cdot C_j$	
$S_i \rightarrow S_i$	$L_i \rightarrow L_i - 1$	$C_i \rightarrow C_i + 1$	$R_i \rightarrow R_i$	$\beta \cdot L_i$	
$S_i \rightarrow S_i$	$L_i \rightarrow L_i$	$C_i \rightarrow C_i - 1$	$R_i \rightarrow R_i + 1$	$\mu \cdot C_i$	(8)
$S_i \rightarrow S_i + 1$	$L_i \rightarrow L_i$	$C_i \rightarrow C_i$	$R_i \rightarrow R_i$	ν_i	
$S_i \rightarrow S_i$	$L_i \rightarrow L_i$	$C_i \rightarrow C_i + 1$	$R_i \rightarrow R_i$	ε_i	

Dabei bedeuten S_i die Zahl der Suszeptiblen, L_i die Zahl der "latent Infizierten", C_i die Zahl der Infektiösen und R_i die Zahl der Immunen im Unterbezirk i.
λ_{ii} entspricht der Kontaktrate für die Kontakte zwischen den Bewohnern des Bezirks i, λ_{ij} der Kontaktrate zwischen dem Bezirk i und dem Bezirk j. Die Übergangsraten β und μ wurden, entsprechend einer mittleren Dauer der latenten Phase von 5 Tagen und der infektiösen Phase von etwa 7 Tagen zu 0.2/Tag bzw. 0.14/Tag gewählt. Die Geburtsrate ν_i wurde so gewählt, daß sie der durchschnittlichen Rate der gemeldeten Masernerkrankungen im Beobachtungszeitraum 1966 bis 1970 (abzüglich der vernachlässigbar kleinen Immigrationsrate ε_i) entsprach, um den Pool der

Suszeptiblen, abgesehen von den epidemiebedingten Oszillationen, auf etwa gleichem Niveau zu halten. Hier muß kritisch angemerkt werden, daß die so ermittelte Geburtenrate - wohl vorwiegend in Anbetracht unvollständiger Meldung der Masernfälle (vgl. auch STOCKS 1949) - als erheblich zu niedrig angesehen werden muß. So wäre zum Beispiel für Bristol unter Annahme einer Lebenserwartung von ca. 60 - 70 Jahren und einer in etwa übereinstimmenden Geburts- und Sterberate mit circa 7 000 - 8 000 Geburten pro Jahr zu rechnen gegenüber der aus dem Modell hervorgehenden Zahl von ca. 2 000. MURRAY und CLIFF räumen in der Schlußbetrachtung ihrer Arbeit etwas grobe Ansätze zur Bestimmung der verschiedenen Parameter ein, betonen aber, daß bei dieser Art von Modellen die relative Größe der Parameter zueinander im allgemeinen wesentlicher sei als ihre absoluten Werte.
Die Kontaktrate λ_{11} wurde mittels "trial and error" für die Daten von Bristol gefittet und bestimmt zu $\lambda_{11} = \mu/4500$, die entsprechenden Raten λ_{ii} für die übrigen Bezirke wurden berechnet zu

$$\lambda_{ii} = \lambda_{11} \cdot \frac{\text{Einwohnerzahl von 1 (unter 15 Jahren)}}{\text{Einwohnerzahl von i (unter 15 Jahren)}} \qquad (9)$$

Die Kontaktraten λ_{ij} $(i \neq j)$ wurden umgekehrt proportional zum Quadrat der Entfernung der räumlichen Mittelpunkte der Bezirke i und j angenommen und der Proportionalitätsfaktor wiederum mittels "trial and error" für die registrierten Daten gefittet. Damit ergab sich ein durchschnittliches Verhältnis der Raten λ_{ii} zu λ_{ij} (berechnet als $\frac{\lambda_{ii}}{\sum \lambda_{ij}/9}$ $(j \neq i)$) von 12:1 im Falle von Bristol und 70:1 im Falle der übrigen Unterbezirke. Soweit die Be-

rechnungen von MURRAY und CLIFF.
Aus ihren Angaben läßt sich nun der Anteil der Kontakte zwischen den Bewohnern einer Subpopulation an der Gesamtheit ihrer Kontakte für jede Subpopulation berechnen zu

$$\frac{\lambda_{ii} \cdot S_i \cdot C_i}{\sum_{j=1}^{10} \lambda_{ij} \cdot S_i \cdot C_j} = \frac{\lambda_{ii} \cdot C_i}{\sum_{j=1}^{10} \lambda_{ij} \cdot C_j} \qquad (10)$$

Unter der Annahme, daß die mittlere Anzahl der Infektiösen C_{j0} proportional zur Größe der Gesamtpopulation (unter 15 Jahren) N_j eines Bezirks j ($1 \leq j \leq 10$) ist, läßt sich der mittlere Anteil der Kontakte zwischen den Bewohnern der Subpopulation i an der Gesamtheit ihrer Kontakte ("ANT*") berechnen zu

$$\frac{\lambda_{ii} \cdot k \cdot N_i}{\sum_{j=1}^{10} \lambda_{ij} \cdot k \cdot N_j} = \frac{\lambda_{ii} \cdot N_i}{\sum_{j=1}^{10} \lambda_{ij} \cdot N_j} \qquad (11)$$

Dieser Anteil berechnet sich beispielsweise für Bristol (sehr zentrale Lage) zu 0.94 und für Bath (eher isolierte Lage am Rand des Großraums Bristol) zu 0.968 .
Diese Zahlen mögen durchaus plausibel erscheinen. Selbstverständlich sind sie nicht unmittelbar auf die hier verwendete Variable ANT zu übertragen, da die absoluten und relativen Größen der Subpopulationen bei etwa vergleichbarer Gesamtpopulation zum Teil erheblich differieren (der Anteil der Kontakte zwischen den Bewohnern einer Subpopulation an der Gesamtheit ihrer Kontakte ist um so größer anzunehmen, je größer die Subpopulation ist,

für die homogene Durchmischung angenommen wird). Ein weiterer, allerdings sehr geringfügiger Unterschied ergibt sich aus der Tatsache, daß in der hier vorgelegten Arbeit Kontakte zwischen Menschen ein- und derselben Subpopulation auch im Rahmen lokal nicht begrenzter Kontakte möglich sind (vgl. Abschnitt 2.1). Daher sollen für den hier vorgelegten Ansatz im folgenden acht der Subpopulationen zu je 10 000 Einwohnern zu einem Bezirk der Größe von 80 000 Einwohnern, vergleichbar der Größe von Bath (82 000 Einwohner) zusammengefaßt werden, und für die Bewohner dieses imaginären Bezirks der Anteil der Kontakte zu anderen Bewohnern dieses Bezirks an der Gesamtheit ihrer Kontakte formuliert werden.
Für die übrigen Bezirke mit Ausnahme von Bath finden sich keine exakten Angaben über die Einwohnerzahlen, dafür sind genaue Zahlen der unter 15jährigen (die ja für das epidemiologische Geschehen im Falle von Masern fast ausschließlich entscheidend sind) gegeben.
Für die folgende Modellrechnung sei der Population im gesamten Bezirk eine Altersstruktur zugrundegelegt, die der von Bath entspricht, ihre Gesamtgröße berechnet sich damit zu etwa 870 000. Anders als bei MURRAY und CLIFF sollen sich die Kontakte zwischen den Bewohnern der imaginären 80 000-Einwohner-Subpopulation nun nicht aus einer homogenen Durchmischung derselben ergeben, sondern - entsprechend dem Ansatz der vorgelegten Arbeit - aus homogener Durchmischung innerhalb von 10 000-Einwohner-Einheiten (mit der Kontaktrate "BINTRA") und Kontakten mit der Rate "BEXTRA" im 80 000-Einwohner-Bereich zusammensetzen. Dieser Anteil der Kontakte zwischen den Bewohnern des imaginären Bezirks an der Gesamtheit ihrer Kontakte, ANT*, berechnet sich nun entsprechend den Gleichungen (4) (Abschnitt 2.1) und (11) zu

$$ANT^* = \frac{BINTRA \cdot 10\,000 + BEXTRA \cdot 80\,000}{BINTRA \cdot 10\,000 + BEXTRA \cdot 870\,000} \qquad (12)$$

$$\text{Mit } BEXTRA = BINTRA \cdot \frac{1.0 - ANT}{NUMBER \cdot ANT} = BINTRA \cdot K \qquad (13)$$

(vgl. Gleichungen (1) und (2), Abschnitt 2.1) gilt dann

$$ANT^* = \frac{10\,000 \cdot BINTRA\ (1 + 8K)}{10\,000 \cdot BINTRA\ (1 + 87K)} = \frac{1 + 8K}{1 + 87K} \qquad (14)$$

Setzt man nun die Werte NUMBER = 87 und ANT* = 0.968 ein und ersetzt K wieder durch $\frac{1-ANT}{87ANT}$, so ergibt sich

$$0.968 = \frac{79ANT + 8}{87} \quad \text{und schließlich} \quad ANT = 0.965$$

Dieser Wert - ermittelt aus den Daten für Bath - würde für einen relativ isolierten Randbezirk einer insgesamt eher großstädtischen Population gelten. Eine entsprechende Modellrechnung für Bristol als dem zentralen Bezirk der Gesamtpopulation ergibt ANT = 0.866 .
Diese Rechnung für Bristol wurde wiederholt unter Ausklammerung von Bath als relativ isolierten und autonomen Bezirk und ergab dann ANT = 0.855. Die entsprechenden Werte für die übrigen Bezirke lagen zwischen ca. ANT = 0.7 für kleine zentrumsnahe Bezirke und zwischen ANT = 0.87 bis ANT = 0.95 für größere Randbezirke. Auch diese Zahlen erscheinen angesichts der Überlegungen zu Beginn dieses Abschnitts als größenordnungsmäßig durchaus plausibel.

Sie weisen auch deutlich auf einen Umstand hin, der im vorliegenden Modell vereinfachenderweise nicht berücksichtigt wurde: daß nämlich der Anteil der lokal begrenzten Kontakte an der Gesamtzahl der Kontakte für Bewohner zentraler Bezirke einer großen Population (z. B. Bewohner der City einer Großstadt) wegen des hohen Pendlerzustroms aus den Außenbezirken sicherlich niedriger sein wird als für Bewohner von Randbezirken.
Der Unterschied zwischen den Werten für Bristol und die zentralen kleinen Bezirke dürfte wohl vorwiegend auf der Tatsache beruhen, daß MURRAY und CLIFF unter Annahme homogener Durchmischung auch im fast 500 000-Einwohner-Bezirk Bristol den Bewohnern dieses Bezirks wohl einen zu großen Anteil lokal begrenzter Kontakte zugewiesen haben. Hier wären die niedrigeren Werte von ANT $\approx$ 0.7 wohl als realistischer zu betrachten.
In Anbetracht der erwähnten Vorbehalte gegen die von MURRAY und CLIFF verwendeten Parameter und die Unterschiede zwischen den beiden Ansätzen können die so ermittelten Werte allenfalls als Anhaltspunkte für eine realistische Einschätzung der Größenordnung von ANT betrachtet werden. Für großstädtiche Populationen (der hier untersuchten Größenordnung von 500 000 bis 1 000 000) könnte so - mit aller Vorsicht - ein mittlerer Wert von ANT im Bereich 0.75 $\lesssim$ ANT $\lesssim$ 0.85 geschätzt werden, bei einer Streuung zwischen etwa 0.65 für sehr zentral und etwa 0.95 für am Rande gelegene Bezirke. Für ländliche Populationen der entsprechenden Gesamt-Größenordnung wären - aufgrund stärker ausgeprägter räumlicher und sozialer Abgrenzung der Subpopulationen - jeweils höhere Werte anzunehmen.
Die in Abschnitt 3 dargestellten Ergebnisse zeigten für ANT $\lesssim \approx$ 0.85 einen breiten Bereich mit einem vergleichsweise hohen Grad an Stabilität der Endemie; in diesem

Bereich kam Extinktion nur relativ selten vor (vgl. Abschnitt 3.3).
Für ANT > 0.85 fand sich ein zunächst langsamer, dann ein drastischer Anstieg der Ausprägung der Epidemien, der Extinktionsneigung und der Zykluslänge mit zunehmendem ANT. Eine nähere Bestimmung dieser Größe durch detaillierte sozio-geographische Studien sowie die Verwendung differenzierterer mathematischer Modelle (die zum Beispiel die Lage der Subpopulationen zueinander berücksichtigen) könnten für die Beurteilung des epidemiologischen Geschehens in großen Populationen daher von großer Bedeutung sein.

4.2. Tendenz zur Extinktion

Die in Abschnitt 3.3 zusammengefaßten Ergebnisse in Verbindung mit den Überlegungen zur Größenordnung von ANT in Abschnitt 4.1 machen deutlich, daß Modelle, die von einer homogenen Durchmischung auch sehr großer Populationen (ANT = 0.0) ausgehen, zur Untersuchung der Tendenz zur Extinktion nur sehr bedingt geeignet sind.
In der Einführung wurde bereits BARTLETT's Konzept der "kritischen Populationsgröße", unterhalb der Extinktion nach einer Epidemie wahrscheinlich ist, erwähnt (BARTLETT 1956, 1957, 1960a - c). Bei der Analyse epidemiologischer Daten von 19 britischen Städten (entnommen aus den Registrar - General's weekly returns 1940 - 1956) fand er (BARTLETT 1956) regelmäßige Extinktion nach einer Epidemie in 14 Städten mit bis zu 113 000 Einwohnern, gelegentliche Extinktion in 3 Städten mit 180 000 bis 415 000 Einwohnern und niemals Extinktion in 2 Städten mit mehr als 650 000 Einwohnern. Ähnliche Beobachtungen machte er später bei der Analyse epidemiologischer Daten aus den USA (BARTLETT 1960c).

Vergleichen wir damit die in den Simulationen für eine Gesamtpopulation NTOT = 1 000 000 bzw. NTOT = 500 000 (bei einer Reproduktionsrate R_o = 15) gewonnenen Resultate im Bereich $0.75 \leq ANT \leq 0.85$, dem nach Abschnitt 4.2 für Großstädte als im Mittel anzunehmen geschätzten Bereich (vgl. Tab. 1 und 4, Abschnitt 3.2). Der Anteil der Extinktionen an den beobachteten Perioden minimaler Inzidenz beträgt hier 0.93 % (1 Extinktion bei insgesamt 108 Minima) für NTOT = 1 000 000, und 14.91 % (17 Extinktionen bei insgesamt 108 Minima) für NTOT = 500 000.

Es muß an dieser Stelle angemerkt werden, daß die Populationen in den Simulationen nach außen abgeschlossen waren, das heißt, daß die Extinktionstendenz realistischerweise etwas niedriger als ermittelt anzusetzen wäre.

Die Resultate für die Extinktionstendenz stehen in guter Übereinstimmung mit BARTLETT's Beobachtungen. Zudem wird nochmals deutlich, welch große Bedeutung neben der absoluten Größe der Population auch der Bevölkerungsstruktur zukommt. So wurden auch für NTOT = 1 000 000 bei ANT > 0.9 häufige Extinktionen registriert.
Ausgehend von einem einfachen stochastischen Modell mit den Übergangsraten

$$\begin{aligned}
&\text{(i)}\quad Pr\ \{(x,y)\text{—}(x-1,\ y+1)\} &&= \beta \cdot x \cdot y \cdot \Delta t \\
&\text{(ii)}\quad Pr\ \{(x,y)\text{—}(x,\ y-1)\} &&= \gamma \cdot y \cdot \Delta t \\
&\text{(iii)}\quad Pr\ \{(x,y)\text{—}(x+1,\ y)\} &&= \mu \cdot \Delta t \\
&\text{(iiii)}\quad Pr\ \{(x,y)\text{—}(x,\ y+1)\} &&= \varepsilon \cdot \Delta t,
\end{aligned} \qquad (15)$$

wobei x bzw. y die Zahl der Suszeptiblen bzw. Infektiösen, β die Kontaktrate, γ die Übergangsrate von der "infektösen" in die immune Phase (die "infektiöse" Phase wird hier vereinfachender Weise vom Zeitpunkt der Infektion bis zum Übergang in die immune Phase angenommen und entspricht

der Summe aus Latenzphase und infektiöser Phase in der hier vorgelegten Arbeit), μ die Geburtenrate und ε die Einwanderungsrate von Infektiösen bedeuten, entwickelte BARTLETT (1960a) eine Formel für die mittlere "recurrence-time" $\bar{R}$ von $y = y_0$ bis $y = 0$, die Zeit vom "Gleichgewichtszustand" bis zur Extinktion (y_0 bedeutet hier einen der Lösung des deterministischen Ansatzes entsprechenden Gleichgewichtspunkt $y_0 = \mu/\gamma$, s. BAILEY 1975, p. 148).

$$\bar{R} \sim \frac{\{2\pi(x_0+y_0)\}^{\frac{1}{2}}}{\gamma \cdot y_0} \exp\left\{\frac{(y_0+x_0/y_0)^2}{2(x_0+y_0)}\right\} \qquad (16)$$

Diese Formel wird von BAILEY (1975, p. 152) nochmals aufgegriffen und als Anhaltspunkt für die durchschnittliche Dauer vom "Gleichgewichtszustand" bis zur Extinktion vorgestellt.
BARTLETT (1960a) erhielt, unter Verwendung der von SOPER (1929) für Masern aus London angegebenen Größe $x_0/y_0=34.1$ (x_0 bedeutet hier einen der Lösung des deterministischen Ansatzes entsprechenden Gleichgewichtspunkt $x_0= \gamma/\beta$, s. BAILEY 1975, p. 148) die mittlere "recurrence-time" $\bar{R}$ als Funktion von y_0.
Dieser Wert für die Größe x_0/y_0 erscheint sehr problematisch. Aus $x_0/y_0 = 34.1$, $R_0 = N/x_0$ (N bedeutet hier die Größe der Population, s. DIETZ 1976) und $y_0 = \mu/\gamma$ ergibt sich

$$R_0 = \frac{N}{34.1 \cdot y_0} = \frac{N \cdot \gamma}{34.1 \cdot \mu} \qquad (17)$$

Setzt man $\mu = 0.00004$:N/Tag, was einer durchschnitt-

lichen Lebenserwartung von etwa 68.5 Jahren entspricht, einem für Industrieländer größenordnungsmäßig realistischen Wert, so ergibt sich schließlich $R_0 = 52.37$. Nach DIETZ (1975) gilt $R_0 \approx 1 + L/A$, wobei L die mittlere Lebenserwartung, A das mittlere Infektionsalter bedeuten. Letzteres läge, legt man die obigen Parameter zugrunde, bei 1.32 Jahren. Diese Werte für R_0 und A sind für Industrieländer als völlig unrealistisch anzusehen (vgl. Abschnitt 1.2, GINSBERG 1981, ANDERSON and MAY 1982).
Es gilt ferner $N = R_0 \cdot x_0$ (DIETZ 1976), und mit den oben angegebenen Werten ergibt sich $N = 1785.8 \cdot y_0$.
In Tabelle 5a ist die durchschnittliche "recurrence-time" $\bar{R}$, errechnet nch Gleichung (16) mit den von BARTLETT verwendeten Parametern ($x_0/y_0 = 34.1$, $\gamma = 0.0714$/Tag), in Abhängigkeit von y_0 bzw. N angegeben (vgl. BARTLETT 1960a, 1960b).

y_0	50	100	150	200	250	300	400	500	600
N	89 290	178 580	267 870	357 160	446 450	535 740	714 320	892 900	1071 480
$\bar{R}$ in Jahren	0.6	0.8	1.2	2.1	3.9	7	24	87.9	331.9

Tab. 5a: Mittlere "recurrence-time" $\bar{R}$ in Abhängigkeit von y_0 und N.

In der Tat spiegeln diese Zahlen eine rapide Abnahme der Tendenz zur Extinktion bei einem Anstieg der Populationsgröße über etwa 300 000 wieder, was größenordnungsmäßig in etwa mit BARTLETT's (1956) Beobachtungen an britischen Städten übereinstimmt.
Betrachten wir die Gleichung (16) nun jedoch für die in den hier vorgelegten Simulationsstudien verwendeten Parameter $R_0 = 15$, $\mu = 0.00004 \cdot N$/Tag und $\gamma = 0.07$.

Aus $x_0 = N/R_0$ und $y_0 = \mu/\gamma$ folgt dann

$$\frac{x_0}{y_0} = \frac{N \cdot 0.07}{15 \cdot 0.00004 \cdot N} = 116.67$$

Ferner gilt $N = R_0 \cdot x_0 = 15 \cdot 116.67 \cdot y_0 = 1750.05 \cdot y_0$.
In Tabelle 5b ist nun die durchschnittliche "recurrence-time" $\bar{R}$, errechnet nach Gleichung (16) mit den hier verwendeten Parametern, in Abhängigkeit von y_0 bzw. N angegeben.

y_0	100	200	300	600	1 200
N	175 005	350 010	525 015	1 050 030	2 100 060
$\bar{R}$ (in Jahren)	0.80	0.63	0.72	1.65	14.23

Tab. 5b: Mittlere "recurrence-time" $\bar{R}$ in Abhängigkeit von y_0 und N.

Tabelle 5b macht deutlich, daß BARTLETT's Formel für die mittlere Dauer vom "Gleichgewicht" bis zur Extinktion (Bartlett 1960a) unter Verwendung realistischer Parameter für R_0 bzw. x_0/y_0 zur Beurteilung der Tendenz zur Extinktion völlig ungeeignet ist. Da sich die mathematische Handhabung komplizierterer stochastischer Modelle, die, wie in der vorliegenden Arbeit räumliche Heterogenität großer Populationen miteinbeziehen, noch weit schwieriger gestaltet, erscheint für weitere Fortschritte zur Beurteilung von Fragen wie z. B. der Tendenz zur Extinktion der Weg über Simulationsstudien, zumal in einer Zeit rasanter Fortschritte der Computertechnologie, als wesentlich hoffnungsvoller. Sie gestatten außerdem auch

leichter die Berücksichtigung lokaler Besonderheiten bei Anwendung für eine bestimmte Population, hier sei nochmals an die Arbeit von MURRAY und CLIFF (1977) erinnert.
In Abschnitt 3.2 wurde bereits die Größe "T(Ext.)A" vorgestellt, mit der die mittlere Dauer bis zum Auftreten von Extinktion folgendermaßen abgeschätzt werden kann (Gleichung (6)):

$$T(Ext.)A \approx \frac{1}{\text{obs. Ext.}} \cdot \text{ØZykluslänge} ,$$

wobei "obs. Ext." den Anteil der Extinktionen an den Perioden minimaler Inzidenz und "ØZykluslänge" die mittlere Zeitdauer zwischen 2 Epidemien bedeuten. Dieser Wert berechnet sich beispielsweise für $R_0 = 15$ und NTOT = 500 000 und $0.75 \leq ANT \leq 0.85$ zu ca. 20 Jahren, bei niedrigeren Werten für $ANT > 0.85$. Bei $R_0 = 15$ und NTOT = 1 000 000, also einer größeren Gesamtpopulation, liegen die Werte für T(Ext.)A erwartungsgemäß jeweils höher.
Von größerer praktischer Bedeutung als die Frage der spontanen Tendenz zur Extinktion erscheint natürlich die Frage der Bekämpfungsmöglichkeiten bzw. letztendlich der Ausrottbarkeit endemisch verbreiteter Infektionskrankheiten wie der Masern beispielsweise durch Impfungen.
Aufgrund der hier vorgelegten Resultate erscheint mir die Berücksichtigung räumlicher Faktoren auch für eine realistische Beurteilung von Ausrottungsstrategien (Impfung, Isolierungsmaßnahmen...) durch mathematische Modelle von außerordentlicher Bedeutung. Dies wird besonders deutlich, wenn die in Abschnitt 3.6 durchgeführte nähere Betrachtung der epidemiologischen Situation in den Perioden minimaler Inzidenz mitberücksichtigt wird.

4.3. Zur Dauer der Intervalle zwischen den Epidemien

Hier muß zunächst eingeräumt werden, daß die in den Simulationen erzeugten Zykluslängen durchweg höher lagen als die für große Populationen in Industrieländern beobachtete Zykluslänge von ca. 2 Jahren. ANDERSON und MAY (1982) geben unter Berufung auf FENNER und WHITE (1970), CHRISTIE (1974) und BERENSON (1970) eine durchschnittliche Zykluslänge für Masern von 2.2 Jahren sowohl für England und Wales 1855 - 1979 als auch für New York City 1928 bis 1968 an. Die Ergebnisse der Simulationen zeigen für $R_0 = 15$ und $0.0 \leq ANT \leq 0.85$ eine etwa konstante durchschnittliche Zykluslänge von ca. 2.7 Jahren (ca. 1000 Tagen) und einen steilen Anstieg der Zykluslänge für $ANT > 0.85$. Für $R_0 = 10$ und $R_0 = 5$ liegen die ermittelten Werte noch deutlich höher. Sie liegen jedoch für alle Reproduktionsraten (und $ANT \leq 0.8$) jeweils etwa in Höhe des nach dem deterministischen Ansatz für große Populationen zu erwartenden Wert

$$T_0 = 2\pi\sqrt{\frac{1}{\mu} \cdot (\frac{1}{\nu} + \frac{1}{\gamma})/(R_0 - 1)} \quad \text{(vgl. DIETZ 1976)}$$

(vgl. auch Abschnitt 2.4). Hier wäre durch weitere Untersuchungen zu prüfen, inwieweit durch Berücksichtigung weiterer Einflußgrößen, insbesondere der jahreszeitlichen Periodizität der Kontaktraten eine bessere Übereinstimmung mit dem beobachteten Wert von etwa 2 Jahren zu erzielen wäre.
Wenden wir uns jedoch nun dem in den Simulationen bei allen Reproduktionsraten beobachteten steilen Anstieg der durchschnittlichen Zykluslänge bei Annäherung von ANT an 1.0 zu.
BARTLETT (1956) hat, ausgehend von einem stochastischen

Modell für nach außen nicht abgeschlossene Populationen, das eine Immigrationsrate ε für Infektiöse vorsieht, eine mittlere Zykluslänge der Form $\bar{T} = a + b\sqrt{\varepsilon}$ abgeschätzt (a und b sind Konstanten, wobei a dem mittleren Infektionsalter entspricht), vorausgesetzt, die Population ist nicht zu groß (vgl. auch BAILEY 1975 pp. 146 - 147). Für größere Populationen, für die die Tendenz zur Extinktion vernachlässigbar ist, wird der nach dem deterministischen Ansatz zu erwartende Wert angenommen. Unter der Annahme, daß die Immigrationsrate ε proportional zur Populationsgröße N ist, ergibt sich dann $\bar{T} = a + c/\sqrt{N}$ für N nicht zu groß. In seiner Analyse epidemiologischer Daten britischer Städte hat BARTLETT (1957) die beobachteten Werte der durchschnittlichen Zykluslängen gegen $100/\sqrt{N}$ geplottet und in der Tat ergab sich in etwa eine lineare Beziehung.
Gehen wir für die hier vorgelegten Simulationen nach Abschnitt 4.1 wieder von $0.75 \leq ANT \leq 0.85$ für großstädtische Populationen aus, so zeigen die ermittelten Zykluslängen in diesem Bereich durchweg eine gute Übereinstimmung mit den im deterministischen Ansatz zu erwartenden Werten, sie liegen jeweils nur geringfügig darüber (s. Tabelle 1 - 4 in Abschnitt 3.2, Abb. 8 a - d in Abschnitt 3.5). Bemerkenswert ist außerdem der geringe Unterschied der Zykluslängen für die Gesamtpopulationen NTOT = 1 000 000 und NTOT = 500 000 (bei $R_0 = 15$) in diesem Bereich (in dem ja auch die Extinktionsneigung für beide Populationen noch sehr gering ist). Die schrittweise Steigerung von ANT von 0.85 auf 1.0 würde, bildlich gesprochen, einem Übergang von einer Großstadt der Größe 1 000 000 (bzw. 500 000) zu einer "ländlichen" Population derselben Gesamtgröße mit dem Extremfall von 100 (bzw. 50) völlig isolierten Subpopulationen der Größe 10 000 entsprechen.

Der starke Anstieg der Zykluslängen bei diesem Übergang würde qualitativ mit BARTLETT's (1957) Beobachtungen übereinstimmen, ein unmittelbarer quantitativer Vergleich erscheint hier nicht sinnvoll durchführbar.
Aus Tabelle 1 - 4, Abschnitt 3.2, geht außerdem hervor, daß für $0.75 \leq ANT \leq 0.85$ jeweils auch in den Epidemie-Gipfeln in einigen Subpopulationen "lokale Extinktion" herrschte. Eine isolierte Betrachtung dieser Subpopulationen ergäbe damit sicherlich eine längere durchschnittliche Zykluslänge als sie für die Gesamtpopulation registriert wurde.
BLACK (1966) fand bei der Untersuchung der epidemiologischen Daten von 19 Inselpopulationen ähnliche Resultate für den Bereich der "kritischen Populationsgröße" (ca. 200 000 - 500 000) wie zuvor BARTLETT (1956, 1960c). Ebenso stellte er eine Zunahme der "Epidemiedauer" ("duration of epidemics") mit Abnahme der Bevölkerungsdichte fest. Daraus schloß er auf eine geringere Tendenz zur Extinktion für räumlich weiter ausgedehnte Populationen (im Vergleich zu bevölkerungsdichteren Bezirken der gleichen Gesamteinwohnerzahl) . Dieser Schluß steht im Widerspruch zu den in Abschnitt 3.3 vorgestellten und in Abschnitt 4.2 diskutierten Resultaten der vorliegenden Arbeit.

5. Zusammenfassung und Schlußbemerkungen

Anhand eines stochastischen "multiple-site"-Modells wurden Simulationsstudien für zyklisch wiederkehrende Masernepidemien ("recurrent epidemics") in großen Populationen (von 500 000 bzw. 1 000 000 Einwohnern) durchgeführt.
Es wurde dabei die Frage untersucht, inwieweit das Verlassen der Annahme homogener Durchmischung der Gesamtpopulation zugunsten der Annahme räumlicher Heterogenität, in Form von homogener Durchmischung der Bevölkerung kleinerer Subpopulationen zu je 10 000 Einwohnern ("lokal begrenzte Kontakte") zuzüglich Kontakten zwischen Bewohnern beliebiger Subpopulationen ("lokal nicht begrenzte Kontakte") Einfluß auf das epidemiologische Geschehen nimmt, insbesondere auf die Tendenz zur Extinktion, die Ausprägung der Epidemien und die Dauer der Intervalle zwischen 2 Epidemien. Als lokal begrenzte Kontakte wären beispielsweise Kontakte in der Familie, der Nachbarschaft, in Kindergarten oder Grundschule anzusehen, lokal nicht begrenzte Kontakte würden sich beispielsweise in großen, zentralen Kaufhäusern ergeben. Der Anteil der lokal begrenzten Kontakte an der Gesamtheit der Kontakte (die konstant gehalten wurde), "ANT", wurde dabei variiert zwischen 0.0 (ausschließlich lokal nicht begrenzte Kontakte entsprechend einer homogenen Durchmischung der Gesamtpopulation) und 1.0 (ausschließlich lokal begrenzte Kontakte und keinerlei Kontakte zwischen Bewohnern verschiedener Subpopulationen).
Die Simulationen zeigen bei weitgehendem Überwiegen der lokal begrenzten Kontakte (für ANT $\gtrapprox$ 0.85) und bei weiterer Annäherung von ANT an 1.0 eine drastische Zunahme der Extinktionstendenz und der Dauer zwischen den Epidemien im Vergleich zu den Resultaten bei homogener Durch-

mischung der Gesamtpopulation.
In der Diskussion der Ergebnisse wurde eine grobe Abschätzung des für großstädtische Populationen realistischen Bereichs von ANT versucht. Allgemeine Überlegungen und die Analyse von Daten, die von MURRAY und CLIFF (1977) für den Großraum Bristol angenommen wurden, führten zu einem geschätzten mittleren Wert von ANT im Bereich
$0.75 \leq ANT \leq 0.85$ für Großstädte der untersuchten Größenordnung, bei niedrigeren Werten für zentral gelegene und höheren Werten für am Rande gelegene Bezirke. Für ländliche Populationen derselben Gesamtgröße sind diese Werte als noch höher anzusehen.
Die in den Simulationen im Bereich $0.75 \leq ANT \leq 0.85$ beobachtete Tendenz zur Extinktion wurde mit BARTLETT's (1956) Beobachtungen an britischen Städten verglichen und eine befriedigende Übereinstimmung festgestellt.
Eine von BARTLETT (1960a) entwickelte und von BAILEY (1975) aufgegriffene Formel für die durchschnittliche Dauer vom "Gleichgewichtszustand" einer endemisch verbreiteten Infektionskrankheit bis zur Extinktion hielt einer kritischen Untersuchung bei Verwendung realistischerer Parameter für Masern als der von BARTLETT (1960a) verwendeten, auf SOPER (1929) zurückgehenden, nicht stand.
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß räumliche Heterogenität das epidemiologische Geschehen in großen Populationen erheblich beeinflussen kann. Die Abhängigkeit von der räumlichen Struktur ist dabei - besonders für eher ländliche Populationen - so groß, daß für weitergehende Aussagen für eine bestimmte Population mittels mathematischer Modelle eine detaillierte Kenntnis geographischer und soziologischer Daten derselben als wesentliche Voraussetzungen erscheinen. Die mathematischen Modelle erhalten damit aber, neben einem Verlust an Allgemeingültigkeit der Aussagen, einen hohen Grad an Kom-

plexität. Eine unmittelbare mathematische Handhabung und Interpretation solcher Modelle scheint kaum noch möglich und ihre Anwendung weitgehend auf Simulationsstudien beschränkt. Dabei ist zu bedenken, daß außer räumlichen Faktoren ja noch unzählige andere (beispielsweise jahreszeitliche Schwankungen der Kontaktraten usw.) zu berücksichtigen sind und die mathematischen Ansätze für die Epidemiologie von Infektionskrankheiten nie mehr als eine sehr grobe Vereinfachung der Wirklichkeit darstellen können. Dennoch kann ihnen vor allem bei der Planung und Beurteilung von Strategien der Epidemiebekämpfung beispielsweise mittels Impfungen eine erhebliche Bedeutung zukommen, für die ihre Weiterentwicklung lohnend erscheint.

LITERATURVERZEICHNIS

ANDERSON, R. M., MAY, R. M.:
Directly transmitted infectious diseases: control by vaccination,
Science 215, 1053 - 1060 (1982)

BAILEY, N. T. J.:
The mathematical theory of infectious diseases and its applications, 2. Aufl.,
Griffin, London (1975)

BAILEY, N. T. J.:
Spatial models in the epidemiology of infectious diseases,
in: Biological growth and spread. Mathematical theories and applications,
Proceedings od a conference held at Heidelberg July 16 - 21, 1979,
Springer, Berlin, 233 - 261 (1980)

BARTLETT, M. S.:
Deterministic and stochastic models for recurrent epidemics,
Proc. Third Berkeley Symposium of Mathematical Statistics and Probability, 4, 81 - 109
Berkeley and Los Angeles: Univ. California Press (1956)

BARTLETT, M. S.:
Measles periodicity and community size,
J. Roy. Statist. Soc., A, 120, 48 - 70 (1957)

BARTLETT, M. S.:
Stochastic population models in ecology and epidemiology,
London: Methuen (1960a)

BARTLETT, M. S.:
Some stochastic models in ecology and epidemiology, In: Contributions to Probability and Statistics: Essays in Honor of Harold Hotelling (ed. I Olkin et al.), 89 - 96, Stanford University Press (1960b)

BARTLETT, M. S.:
The critical community size for measles in the United States,
J. Roy. Statist. Soc., A, 123, 37 - 44 (1960c)

BARTLETT, M. S.:
Monte Carlo studies in ecology and epidemiology,
Proc. Fourth Berkeley Symposium of Mathematical Statistics and Probability, 4, 39 - 55
Berkeley and Los Angeles: Univ. California Press (1961)

BENENSON, A. S. (Ed.):
Control of communicable diseases in man,
11th edition,
American Public Health Association: Washington D. C. (1970)

BLACK, F. L.:
Measles endemicity in insular populations: critical community size and its evolutionary implication
Journal of Theoretical Biology, 11, 207 - 211 (1966)

Center for Disease Control:
Current Trends: Measles - United States,
MMWR 32, 87 (1983)

Center for Disease Control:
Measles - United Republic of Cameroon,
MMWR 28, 602 - 603 (1979)

CHRISTIE, A. B.:
Infectious disease: epidemiology and clinical practice, Churchill Livingstone: London (1974)

DIETZ, K.:
Transmission and control of arbovirus diseases,
in: Proceedings of a SIMS Conference on Epidemiology,
Ludwig, D. and Cooke, K. L., eds., SIAM,
Philadelphia, 104 - 121 (1975)

DIETZ, K.:
The incidence of infectious diseases under the
influence of seasonal fluctuations,
Lecture Notes in Biomathematics, 11, 1 - 15 (1976)

FENNER, F., WHITE, D. O.:
Medical virology,
Academic Press: New York and London (1970)

GINSBERG, H. S.:
Measles virus,
In: Davis et al.: Microbiology, third edition,
Harper and Row, Philadelphia, 1149 - 1154 (1981)

GUYER, B., McBEAN, A. M.:
The epidemiology and control of measles in Yaoundé,
Cameroon, 1968 - 1975,
International Journal of Epidemiology, 10,
263 - 269 (1981)

HAMER, W. H.:
Epidemic disease in England,
Lancet, 1, 733 - 9 (1906)

JABBOUR, J. T. et al.:
Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis
(SSPE), A report of the SSPE registry,
J. Amer. med. Ass. 220, 959 - 962 (1972)

LINNERT, L.:
A statistical report on measles notifications in
Manchester, 1917 - 1951,
unpublished University of Manchester report (1954)

LONDON, W. P., YORKE, J. A.:
Recurrent outbreaks of measles, chickenpox and mumps. I: Seasonal variation in contact rates, Amer. J. Epidem., 98, 453 - 468 (1973)

Manchester Public Health Department Records

MURRAY, G. D., CLIFF, A. D.:
A stochastic model for measles epidemics in a multi-region setting,
Transactions, Institute of British Geographers, New Series, 2, 158 - 174 (1977)

NORRBY, E.:
Viral antibodies in multiple sclerosis,
Prog. Med. Virol., 24, 1 - 39 (1978)

Registrar-General's weekly return of births, deaths and infectious diseases in England and Wales

SALMI, A.A., NORRBY, E., PANELIUS, M.:
Identification of different measles virus-specific antibodies in the serum and cerebrospinal fluid from patients with subacute sclerosing panencephalitis and multiple sclerosis,
Infect. Immun., 6, 248 - 254 (1972)

SHASBY et al.:
Epidemic measles in a highly vaccinated population, New England Journal of Medicine 296, 585 - 589 (1977)

SOPER, H. E.:
Interpretation of periodicity in disease prevalence, J. Roy. Statist. Soc., A, 92, 34 - 73

STOCKS, P.:
Sickness and the population of England and Wales, 1944 - 47, Studies in popular medical subjects, Nat. General Register Office, H.M.S.O. (1949)

STOCKS, P., KARN, M.:
A study of the epidemiology of measles,
Ann. Eugen., London, 3, 361 - 398 (1928)

WALSH, J. A., WARREN, K. S.:
Selectve primary health care:
An interim strategy for disease control in developping countries,
New England Journal of Medicine, 301, 967 - 974 (1979)

WIESMANN, E.:
Medizinische Mikrobiologie, 5. Auflage,
Thieme, Stuttgart, 317 - 319 (1982)

ANHANG

A Kommentiertes Protokoll des Computerprogramms

```
      PROGRAM SIMUL
C ***** PROGRAMM ZUR SIMULATION VON MASERNEPIDEMIEN
C    *** IN RAEUMLICH HETEROGENEN POPULATIONEN
      INTEGER S,STOT,B,BB,I,LAT,STO
      REAL MY,RR,R1,R2,R3,R4,RRH
      DIMENSION R1(1:100),R2(1:100),R3(1:100),R4(1:100),
     BRR(1:100),S(1:100),I(1:100),LAT(1:100),RRH(0:9)
      JUHU=(2**34-1)*2+1
C ***** FESTLEGUNG DER MASERNSPEZIFISCHEN UND
C    *** POPULATIONSSPEZIFISCHEN PARAMETER
C    *** REP=REPRODUKTIONSRATE
C    *** 1/GAMMA=MITTLERE DAUER DER INFEKTIOESEN PERIODE
C    *** 1/GAMA=MITTLERE DAUER DER LATENZPERIODE
C    *** NTOT=GROESSE DER GESAMTPOPULATION
C    *** NUMBER=ANZAHL DER SUBPOPULATIONEN
C    *** 1/MY=MITTLERE LEBENSERWARTUNG
C    *** ANT=ANTEIL DER INTERNEN KONTAKTE AN DER
C    *** GESAMTHEIT DER KONTAKTE
C    *** BINTRA=INTERNE KONTAKTRATE
C    *** BEXTRA=EXTERNE KONTAKTRATE
      REP=15
      NUMBER=100
      GAMMA=0.14
      GAMA=0.14
      MY=0.00004
      NTOT=1000000
      ANT=0.975
1     STOT=NTOT/REP
      BINTRA=(GAMMA+MY)*REP*NUMBER*ANT/NTOT
      BEXTRA=(GAMMA+MY)*REP*(1.0-ANT)/NTOT
```

```
C *****  FESTLEGUNG DER ANFANGSBEDINGUNGEN
C    ***  STOT,LATOT,ITOT=ANZAHL DER SUSZEPTIBLEN,LATENTEN
C    ***  UND INFEKTIOESEN IN DER GESAMTPOPULATION
C    ***  S(B),LAT(B),I(B)=ANZAHL DER SUSZEPTIBLEN,LATENTEN
C    ***  UND INFEKTIOESEN IN DER SUBPOPULATION B
C    ***  R1(B),R2(B),R3(B),R4(B),RR(B)=EINZELUEBERGANGS-
C    ***  RATEN UND GESAMTUEBERGANGSRATE FUER DIE
C    ***  SUBPOPULATION B
C    ***  RRH(N)=GESAMTUEBERGANGSRATE FUER DIE
C    ***  SUBPOPULATIONEN 10*N+1,...,10*N+10
C    ***  RRR=GESAMTUEBERGANGSRATE FUER DIE GESAMTPOPULATION
C    ***  INZ=ZAEHLVARIABLE FUER DIE INZIDENZ
C    ***  T=VARIABLE FUER DIE ZEIT SEIT BEGINN DER
C    ***  SIMULATION
      INZ=0
      ITO=1
      ITOT=NUMBER*ITO
      LATOT=ITOT
      SUMBEX=ITOT*BEXTRA
      T=0
      RRR=0
      DO 8 LAUF=1,NUMBER
      I(LAUF)=ITO
      LAT(LAUF)=ITO
8     CONTINUE
      STO=STOT/NUMBER
      RAR=MY*STO
      DO 15 LAUF=1,NUMBER
      S(LAUF)=STO
      R1(LAUF)=GAMMA*I(LAUF)
      R2(LAUF)=GAMA*LAT(LAUF)
      R3(LAUF)=S(LAUF)*(BINTRA*I(LAUF)+SUMBEX)
      R4(LAUF)=RAR
      RR(LAUF)=R1(LAUF)+R2(LAUF)+R3(LAUF)+R4(LAUF)
15    CONTINUE
      NUM=NUMBER/10-1
      DO 16 LALA=0,NUM
      LAL=10*LALA
      RRH(LALA)=RR(LAL+1)+RR(LAL+2)+RR(LAL+3)+RR(LAL+4)
     B+RR(LAL+5)+RR(LAL+6)+RR(LAL+7)+RR(LAL+8)+RR(LAL+9)
     B+RR(LAL+10)
      RRR=RRR+RRH(LALA)
16    CONTINUE
      PRINT*
      PRINT*
      PRINT*
C *****  AUSDRUCK DER UEBERSCHRIFT DES SIMULATIONS-
C    ***  PROTOKOLLS
      PRINT 151
151   FORMAT(' ',5X,'T',7X,'ITOT',4X,'STOT',4X,'INZ',
     B3X,'KO',2X,'K10')
      PRINT*
```

```
C ***** SCHRITTWEISE ABWICKLUNG DES PROGRAMMS
      DO 60 K=1,8000000
C ***** BESTIMMUNG DES ZEITPUNKTS DES NAECHSTEN UEBERGANGS
      JAPS=NRAND(JAPS)
      XX=1.0*JAPS/JUHU
      XX=-1.0*(LOG(1000000*XX)-13.8156)
      XX=XX/RRR
      A=T
      T=T+XX
C ***** BESTIMMUNG DER VOM UEBERGANG BETROFFENEN
C    *** SUBPOPULATION
      JAPS=NRAND(JAPS)
      GG=1.0*JAPS/JUHU
      GG=GG*RRR
      BB=0
      RRHH=RRH(0)
17    IF(GG.GT.RRHH)THEN
      BB=BB+1
      RRHH=RRHH+RRH(BB)
      GOTO 17
      ELSE
      BB=10*(BB+1)
      RRHH=RRHH-RR(BB)
171   IF(GG.GT.RRHH)THEN
      B=BB
      LULU=(B-1)/10
      ELSE
      BB=BB-1
      RRHH=RRHH-RR(BB)
      GOTO 171
      END IF
      END IF
C *****BESTIMMUNG DER ART DES NAECHSTEN UEBERGANGS
C ***** VOLLZUG DES UEBERGANGS
C ***** KORREKTUR DER RATEN IN DEN BETROFFENEN
C    *** SUBPOPULATIONEN
      R11=RRHH+R1(B)
      IF(GG.LE.R11)THEN
      I(B)=I(B)-1
      ITOT=ITOT-1
      SUMBEX=SUMBEX-BEXTRA
      R1(B)=GAMMA*I(B)
      R3(B)=S(B)*(BINTRA*I(B)+SUMBEX)
      RRI=R1(B)+R2(B)+R3(B)+R4(B)
      RKOR=RRI-RR(B)
      RR(B)=RRI
      RRH(LULU)=RRH(LULU)+RKOR
      RRR=RRR+RKOR
      ELSE
```

```
R22=R11+R2(B)
IF(GG.LE.R22)THEN
I(B)=I(B)+1
ITOT=ITOT+1
SUMBEX=SUMBEX+BEXTRA
INZ=INZ+1
LAT(B)=LAT(B)-1
LATOT=LATOT-1
R1(B)=GAMMA*I(B)
R2(B)=GAMA*LAT(B)
R3(B)=S(B)*(BINTRA*I(B)+SUMBEX)
RRI=R1(B)+R2(B)+R3(B)+R4(B)
RKOR=RRI-RR(B)
RR(B)=RRI
RRH(LULU)=RRH(LULU)+RKOR
RRR=RRR+RKOR
ELSE
R33=R22+R3(B)
IF(GG.LE.R33)THEN
S(B)=S(B)-1
STOT=STOT-1
LAT(B)=LAT(B)+1
LATOT=LATOT+1
R2(B)=GAMA*LAT(B)
R3(B)=S(B)*(BINTRA*I(B)+SUMBEX)
R4(B)=MY*S(B)
RRI=R1(B)+R2(B)+R3(B)+R4(B)
RKOR=RRI-RR(B)
RR(B)=RRI
RRH(LULU)=RRH(LULU)+RKOR
RRR=RRR+RKOR
ELSE
S(B)=S(B)-1
STOT=STOT-1
R3(B)=S(B)*(BINTRA*I(B)+SUMBEX)
R4(B)=MY*S(B)
RRI=R1(B)+R2(B)+R3(B)+R4(B)
RKOR=RRI-RR(B)
RR(B)=RRI
RRH(LULU)=RRH(LULU)+RKOR
RRR=RRR+RKOR
END IF
END IF
END IF
```

```
C ***** ABBRUCH DES PROGRAMMS BEI EXTINKTION
      IF(ITOT.EQ.0.AND.LATOT.EQ.0)GOTO 70
C ***** ABBRUCH DES PROGRAMMS NACH 33000 TAGEN
      IF(T.GT.33000)GOTO 70
      JA=INT(T)
      IF(INT(A).NE.JA)THEN
      RRR=0
C ***** ERHOEHUNG DER ZAHL DER SUSZEPTIBLEN DURCH GEBURT
C    *** ALLE 5 TAGE
      IF(MOD(JA,5).EQ.0)THEN
      STOT=STOT+200
      DO 41 LAUF=1,NUMBER
      S(LAUF)=S(LAUF)+2
41    CONTINUE
      END IF
C ***** KORREKTUR SAEMTLICHER UEBERGANGSRATEN ZU BEGINN
C    *** JEDEN TAGES
      DO 42 LAUF=1,NUMBER
      R3(LAUF)=S(LAUF)*(BINTRA*I(LAUF)+SUMBEX)
      RR(LAUF)=R1(LAUF)+R2(LAUF)+R3(LAUF)+R4(LAUF)
42    CONTINUE
      DO 421 LALA=0,NUM
      LAL=10*LALA
      RRH(LALA)=RR(LAL+1)+RR(LAL+2)+RR(LAL+3)+RR(LAL+4)
     B+RR(LAL+5)+RR(LAL+6)+RR(LAL+7)+RR(LAL+8)+RR(LAL+9)
     B+RR(LAL+10)
      RRR=RRR+RRH(LALA)
421   CONTINUE
C ***** PROTOKOLLIERUNG ALLE 50 TAGE
      IF(MOD(JA,50).EQ.0)THEN
      K0=0
      K10=0
      DO 43 LAUF=1,NUMBER
      IF(I(LAUF)+LAT(LAUF).EQ.0)K0=K0+1
      IF(I(LAUF).GT.10)K10=K10+1
43    CONTINUE
      PRINT 45,T,ITOT,STOT,INZ,K0,K10
45    FORMAT(' ',F10.4,2X,I5,2X,I6,2X,I5,2X,I3,2X,I3)
      INZ=0
      END IF
      END IF
60    CONTINUE
70    IF(ITOT.EQ.0.AND.LATOT.EQ.0)PRINT 75,T
75    FORMAT(' ',F10.4,4X,'EXTINCTION')
      PRINT 76,T
76    FORMAT(' ',F10.4)
      STOP
      END
```

B Beispiel für ein Simulationsprotokoll

(Parameter R_0 = 15, NTOT = 1 000 000, NUMBER = 100, ANT = 0.975)

T	ITOT	STOT	INZ	K0	K10
50.0296	80	67906	642	60	0
100.0522	76	69255	504	79	2
150.0253	67	70641	496	76	1
200.0037	50	72036	470	85	1
250.0229	51	73525	368	85	0
300.0182	61	74925	424	88	1
350.0166	63	76307	435	84	1
400.0028	84	77650	475	77	2
450.0308	87	79009	495	81	3
500.0248	96	80187	629	78	2
550.0009	134	81207	769	79	6
600.0406	133	81973	1053	73	4
650.0002	224	82418	1313	58	7
700.0143	312	82260	1899	52	10
750.0089	326	81775	2308	53	11
800.0047	439	80531	2928	37	15
850.0069	500	78905	3426	34	15
900.0026	641	76561	4098	23	20
950.0070	952	72230	5845	16	33
1000.0001	1003	66775	7206	17	38
1050.0036	997	61308	7366	10	38
1100.0011	859	56766	6635	14	29
1150.0042	446	54746	4319	30	13
1200.0063	254	54618	2221	41	7
1250.0190	183	55226	1362	61	4
1300.0051	111	56283	912	71	2
1350.0733	34	57923	406	86	2
1400.1751	31	59521	207	92	1
1450.0547	6	61300	103	98	0
1500.1195	4	63158	26	99	0
1550.0002	1	65022	6	99	0
1575.2733	EXTINCTION				
1575.2733					

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Dietz für die Vergabe des interessanten Themas dieser Arbeit an mich danken.
Für die zahlreichen unterstützenden Anregungen sowie die Aufmerksamkeit und Mühen bei der Erstellung dieser Studie möchte ich Herrn Prof. Dr. Dietz und Herrn Dr. Schenzle meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern des Zentrums für Datenverarbeitung für ihre gute und freundliche Beratung bei Fragen während der Durchführung der Simulationen.

LEBENSLAUF

Am 9. 11. 1958 wurde ich, Hermann Brenner, als Sohn des Gewerbelehrers Gottfried Brenner und der Lehrerin Helene Brenner geb. Link in Sindelfingen geboren. Aufgewachsen bin ich in der Gemeinde Döffingen, Kreis Böblingen, wo ich von 1965 bis 1968 die Grundschule besuchte. Von 1968 bis 1977 besuchte ich das Goldberg-Gymnasium in Sindelfingen, an dem ich am 10. 7. 1977 die Reifeprüfung erfolgreich ablegte.

Im Wintersemester 1977/78 begann ich das Studium der Mathematik an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. Zum Wintersemester 1978/79 wechselte ich auf das Studium der Humanmedizin, das ich ebenfalls an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen begann. Dort bestand ich im August 1980 das Physikum. Danach wechselte ich für ein Jahr an die Philipps-Universität in Marburg, wo ich im August 1981 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung bestand. Danach kehrte ich wieder an die Eberhard-Karls-Universität in Tübingen zurück und bestand dort den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 25. 4. 1985.

Seit dem 13. 5. 1985 bin ich als Assistenzarzt an der Kurklinik Bad Boll tätig.